

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1930-1931. — N° 56

CLASSIFICATION ACTUELLE
DES
TUMEURS DU SEIN

*Travail du Laboratoire d'anatomie pathologique et de microscopie clinique
de la Faculté de médecine de Bordeaux et du Centre anticancéreux
(Professeur J. SABRAZÈS)*

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 22 décembre 1930

PAR

Jean-Eugène-Marcel MONFORT

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
PRÉPARATEUR DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Né à VANNES (Morbihan), le 30 octobre 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	Président,
		CRUCHET, professeur	{ Juges.
		PERRENS, agrégé	
		MURATET, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1930-1931. — N° 56

CLASSIFICATION ACTUELLE

DES

TUMEURS DU SEIN

*Travail du Laboratoire d'anatomie pathologique et de microscopie clinique
de la Faculté de médecine de Bordeaux et du Centre anticancéreux
(Professeur J. SABRAZÈS)*



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 22 décembre 1930

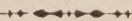
PAR

Jean-Eugène-Marcel MONFORT

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
PRÉPARATEUR DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Né à VANNES (Morbihan), le 30 octobre 1906.

Examineurs de la Thèse	}	MM. SABRAZÈS, professeur	<i>Président.</i>	
		CRUCHET, professeur	}	
		PERRENS, agrégé		<i>Juges.</i>
		MURATET, agrégé		



BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.



PROFESSEURS HONORAIRES :

POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, LE DANTEC, DENIGES.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	N.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	MAURIAC
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZES.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. MICHELEAU, LEURET, DUPÉRIÉ (Médecine générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Maladies mentales.....	PERRENS.
id.....	DUFOUR.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
Histologie.....	LACOSTE.	id.....	JEANNENEY.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	CREYX.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	N.	id.....	N.
id.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	PIÉCHAUD.	Pharmacie.....	GOLSE.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac..	N.
Accouchements.....	N.	Pharmacie chimique.....	GOLSE.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidenté du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			MM. N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN,

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZÈS,

*Professeur d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin-chef du Service des contagieux de l'Hôpital d'isolement,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

AVANT-PROPOS

Au terme de nos études médicales, il nous reste un devoir particulièrement doux à remplir, en remerciant tous ceux dont nous avons suivi l'enseignement ou qui nous sont venus en aide dans des circonstances difficiles.

Nous prions tout d'abord M. le Professeur Sabrazès de bien vouloir accepter l'hommage de notre très respectueuse reconnaissance. C'est seulement sur ses conseils et sous sa direction que nous nous sommes cru permis d'entreprendre le sujet de notre thèse. Il a bien voulu condescendre à s'intéresser à nous; à son illustre école nous avons puisé des éléments précieux pour notre formation. Nous l'en remercions bien sincèrement.

Nos études médicales nous occupaient trop pour qu'il nous fût permis de profiter assez de l'enseignement éclairé de M. le Professeur Muratet et nous le regrettons vivement. Il nous a suffi pourtant de quelques contacts pour apprécier, non seulement la clarté si précieuse de ses leçons, mais aussi la remarquable bienveillance avec laquelle il nous les prodiguait. Qu'il reçoive ici l'expression de notre respectueuse et profonde affection ainsi que l'assurance de notre meilleur et fidèle souvenir.

Nous sommes heureux d'exprimer encore toute notre recon-

naissance à nos Maîtres de la Faculté, des Hôpitaux de Bordeaux et de l'Ecole de santé navale.

Notre plus vive gratitude à tous nos amis.

Enfin notre souvenir reconnaissant à nos amis du laboratoire ainsi qu'à tous ceux au contact desquels il nous avait mis; ils nous ont rendu de multiples services dont nous les remercions bien sincèrement.

CLASSIFICATION ACTUELLE

DES

TUMEURS DU SEIN

INTRODUCTION

Peut-être s'étonnera-t-on d'abord que nous traitions ici un sujet apparemment bien connu : la classification anatomo-pathologique des tumeurs du sein. En effet, à ses bases depuis longtemps établies et pour la compléter, un grand nombre de travaux ont paru ces dernières années et récemment encore. C'est que les tumeurs de la glande mammaire sont d'une très grande fréquence; et c'est peut-être à cause d'elle précisément qu'elles sont, à la fois, les plus étudiées et celles dont les classifications histologiques sont le moins satisfaisantes et sont sujettes à des remaniements constants.

Sur les conseils de M. le Professeur Sabrazès, et en nous inspirant de son enseignement, il nous a semblé que nous pouvions indiquer dans une thèse l'état de nos connaissances sur les formes les plus habituelles des tumeurs du sein, et sur leur groupement. Nous recourrons à des appellations simples et d'un usage généralement admis pour désigner les types des tumeurs du sein et leurs variétés.

Les matériaux de ce travail proviennent des pièces opératoires du laboratoire de M. le Professeur Sabrazès à l'Hôpital Saint-André. Nous avons, notre Maître et nous, utilisé environ 200 cas de tumeurs du sein recueillis dans les cinq dernières années pour établir leur classement. Les prélèvements des pièces opératoires ont été pratiqués, autant que possible à divers niveaux, lorsque la glande enlevée nous a été remise en totalité, ce qui est, malheureusement, loin d'être la règle dans nos hôpitaux.

Les coupes ont été soumises aux colorations suivantes : hématoxylyne au fer — Van Gieson ou picro-ponceau, Mucicarmin, trichrome de Masson, imprégnations argentiques. Beaucoup de ces cas figureront au chapitre des observations, accompagnés de quelques renseignements cliniques inscrits sur le cahier du laboratoire de la part de MM. les Chefs de service des hôpitaux de Bordeaux, de l'Hôpital Saint-André particulièrement, et du Centre anticancéreux.

Après quelques généralités sur les tumeurs du sein, nous mentionnerons les tumeurs qui se sont présentées au laboratoire, le plus souvent; avant d'aborder la classification histologique de ces dernières, nous rappellerons quelques notions d'embryologie, d'histologie et de physiologie de la glande mammaire, suivies d'un exposé rappelant brièvement l'histoire de la question. La classification sera suivie d'un recueil d'observations, choisies parmi les plus intéressantes. Nous nous sommes inspiré des leçons faites par M. le Professeur Sabrazès, en 1930, sur notre sujet.

GENERALITES

Le sein offre à considérer deux parties : la glande mammaire proprement dite et le tégument qui la recouvre. Les tumeurs d'origine cutanée, « le Cancroïde », etc. dépassent le cadre de notre étude qui ne vise que les tumeurs de la glande elle-même. Quant à la maladie de Paget du mamelon, est-elle d'origine épidermique ? Est-elle d'origine glandulaire ? La discussion n'est pas close; nous ne ferons qu'effleurer ce sujet.

Pendant longtemps, toutes les tumeurs de la glande mammaire furent considérées comme étant des cancers. Depuis Velpeau, on reconnaît au point de vue anatomo-pathologique, comme au point de vue clinique, deux classes de tumeurs du sein, les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. La glande mammaire étant constituée par un appareil sécréteur de nature épithéliale, plongé dans un stroma conjonctif, l'un et l'autre pourront donner naissance à ces deux genres de tumeurs.

Les tumeurs bénignes, développées aux dépens du stroma conjonctif, peuvent être des fibromes uniques ou multiples, des lipomes superficiels, rétro-mammaires ou diffus, des fibro-lipomes (obs. I), des myxomès, généralement associés au fibrome; ils sont mous, de consistance gélatineuse et constitués par du tissu mucoïde, des fibro-lipomyxomes, des angiomes, des lymphangiomes, rarement des ostéomes ou des chondromes, plutôt à l'état d'infiltration calcaire ou de placard chondroïdes ou ossiformes, développés dans le fibrome. Ces tumeurs qui se rencontrent aussi bien chez l'homme

(obs. I) que chez la femme s'accompagnent, le plus souvent, d'adénomatose : ce sont des tumeurs mixtes. Cette adénomatose revêt, du reste, une forme particulière : c'est l'adénome simple. Nous y reviendrons.

Les tumeurs bénignes se formant aux dépens du tissu épithélial glandulaire sont les « adénomes », « tumeurs adénoïdes », disait Velpeau en employant un vocable ambigu. Elles s'accompagnent toujours d'une stroma-réaction. Nous les étudierons en détail.

Quant aux tumeurs malignes, prennent-elles naissance au niveau de l'élément épithélial ? Ce sont les épithéliomas typiques, atypiques ou métatypiques. Tirent-elles leur origine du tissu interstitiel ? Ce sont les sarcomes ou les myxo-sarcomes. Toutes ces tumeurs seront envisagées.

Nous signalons aussi les tumeurs du sein par dysembryoplasie. Ce sont des tumeurs résultant d'aberrations dans le développement général de l'embryon, au tout premier stade de son développement. Elles sont constituées par différents tissus : fibromateux, myxomateux, osseux, cartilagineux... Ces hétéropies sont susceptibles de demeurer tumeur bénigne ou de devenir, mais c'est très exceptionnel, tumeur maligne, suivant qu'elles évoluent à la façon d'une simple greffe ou d'une façon désordonnée.

Mais, à côté de ces hétéropies se produisant chez l'embryon, il en est d'autres qui résultent de troubles dans le développement de l'organe. Ces dysorganoplasies peuvent être d'origine embryonnaire; mais au niveau du sein, elles se produisent surtout chez l'enfant et chez l'adulte, de préférence chez les jeunes filles lors de la poussée organogénique de la puberté : elles peuvent aboutir à la formation de kystes mammaires.

Ces tumeurs n'ayant rien de particulier que leur origine, leur description, à mesure qu'elles évoluent, se confond avec celles que nous avons signalées ou que nous allons décrire. Il nous a suffi, d'autre part, d'une simple énumération des tu-

meurs bénignes d'origine conjonctive, pour les définir quant à leur caractère prédominant : le stroma, l'adénomatosé qu'elles présentent devant être étudiée ultérieurement. Notre étude se bornera désormais à l'examen des tumeurs épithéliales bénignes et malignes, des tumeurs malignes d'origine conjonctive et finalement de la maladie de Paget que nous décri-
rons succinctement.

ORGANOGENESE

Le premier rudiment de la glande mammaire apparaît chez l'embryon, sous forme d'un épaissement épidermique s'étendant en bandelette, depuis la racine du membre antérieur jusqu'à celle du membre postérieur. La moitié postérieure et la portion axillaire de cette crête mammaire s'effacent ou laissent des vestiges capables de former des mamelles surnuméraires ou des lobes aberrants, susceptibles d'être, eux aussi, le siège de tumeurs; quant à la partie restante de la moitié antérieure, elle se raccourcit, s'épaissit et finit par former un nodule situé dans la région pectorale, c'est le « bourgeon mammaire primitif ».

Vers le sixième mois, ce bourgeon, purement épidermique, s'enfonce dans la profondeur et émet des ramifications, renflées à leur extrémité profonde et qui secondairement se creusent d'une lumière : ce sont les ébauches des canaux galactophores. Ces ébauches pousseront à leur tour des boyaux cellulaires massifs qui se creuseront, eux aussi, par la suite. A ce stade, ces ébauches ont une structure rappelant celle des glandes sudoripares de l'aisselle ou glandes idrosadénoïdes. Tel est l'état de la glande chez le nourrisson.

Au moment de la puberté, les ramifications des canaux galactophores émettent, chacune, plusieurs « bourgeons d'attente »; ce sont les futurs « acini » de la grossesse. Chaque canal galactophore commande un lobe, chacune de ses ramifications, un lobule.

Au cours de la grossesse, ces bourgeons d'attente poussent des tubes nouveaux et ramifiés qui se bossellent de renflements

hémisphériques : ce sont les « acini multiples », qui disparaissent après la lactation.

Après la ménopause, les alvéoles et nombre de tubes excréteurs lobulaires régressent à leur tour et définitivement.

Ainsi donc la glande mammaire est le théâtre de nombreux remaniements. Son organogénèse, à peine amorcée à la naissance, subit une poussée lors de la puberté, et s'achève lors de la grossesse. Elle recommence à chaque grossesse nouvelle aux dépens des conduits excréteurs et des alvéoles : ce sont les éléments vraiment fertiles et persistants de la glande mammaire. C'est d'eux que naissent la plupart des tumeurs.

HISTOLOGIE

Avant de passer à l'étude des états pathologiques que peuvent présenter les divers éléments anatomiques de la glande mammaire, il nous semble indispensable de rappeler brièvement la structure normale de son élément noble et de son stroma.

La glande mammaire, à son plus haut degré de développement, est une glande en grappe composée de 15 à 20 lobes divisés en lobules se subdivisant eux-mêmes en acini que tapissent les alvéoles. A chaque lobe correspond un canal galactophore, à chaque lobule, un canal excréteur interlobulaire qui se ramifie en canaux excréteurs intralobulaires aboutissant aux acini.

Tous les canaux excréteurs sont limités par une basale; cette basale est constituée par tissu conjonctivo-élastique, absolument identique à celui du reste de la glande; il n'en diffère que par une densité plus grande, constituant pour ces tubes excréteurs et leurs culs-de-sac une sorte de gaine ou d'armature. Nous insistons sur ce fait, car il suffira d'une prolifération un tant soit peu irrégulière des cellules que supporte cette limitante pour qu'elle perde aussitôt son caractère très net sans qu'on puisse pour cela invoquer, sans autres caractères, qu'il s'agisse toujours d'une tumeur tournant à la malignité. Sur cette basale reposent les « cellules en panier » de Boll ou cellules myo-épithéliales servant de substratum à une rangée de cellules épithéliales prismatiques d'autant plus basses qu'on se rapproche davantage des ramifications terminales.

Au niveau des acini qui, comme nous l'avons dit, n'appar-

raissent que lors de la grossesse, ces cellules prismatiques sont remplacées par un épithélium sécréteur composé de cellules prismatiques basses, à cytoplasme d'aspect grenu ou spongieux, contenant un noyau basal, parfois deux, et présentant du côté du pôle apical un dispositif mitochondrial et des granulations graisseuses, dont nous verrons le rôle tout à l'heure.

Le tissu interstitiel se compose d'un tissu conjonctif dense enserrant par places des cellules ou même des lobules adipeux, parsemé de rares fibroblastes et de quelques mastzellen.

PHYSIOLOGIE

Au cours de la grossesse, au lieu que le stroma conjonctif se raréfie, les cellules sécrétrices des acini sont en pleine activité; elles deviennent hautes et turgides; les globules graisseux que nous signalions dans leur protoplasme augmentent de nombre, l'appareil mitochondrial se développe, les noyaux grossissent et montrent des figures de division indirecte.

On note deux stades fonctionnels :

Première phase, dite « de collostrum », du troisième au sixième jour après l'accouchement. Les acini sont remplis de collostrum; on y trouve des cellules globuleuses graisseuses à plusieurs noyaux que l'on désigne sous le nom de « corpuscules de Donné », ainsi que des débris protoplasmiques contenant un vestige nucléaire, formations dont on trouve des échantillons même après la naissance; ce sont les « corps en croissant ».

Deuxième phase, à partir du sixième jour après l'accouchement ; c'est la phase de « sécrétion lactée ». La cellule élimine une partie de son cytoplasme et un ou deux noyaux, les noyaux qui restent réparent la cellule et en élaborent d'autres. Le lait contient des corps réfringents, ou « corpuscules graisseux », sans éléments anatomiques, à l'état normal tout au moins.

La phase lactogène de sécrétion dure trois heures, et le cycle recommence.

Les modifications incessantes des cellules épithéliales de la glande mammaire à la puberté, durant la grossesse et la lactation, et enfin après la ménopause et durant la vieillesse sont

très importantes à connaître; ce polymorphisme cellulaire, en effet, nous donne la clé de beaucoup de processus physiologiques, ainsi que de certaines modifications morphologiques que prennent parfois les cellules dans les tumeurs. Doubrow, dans sa thèse de 1924, a très bien mis en relief ces rapports étroits des tumeurs du sein avec les différentes phases d'évolution de la glande mammaire.

HISTORIQUE

Les tumeurs du sein, extrêmement communes, ont, depuis un siècle surtout, excité la curiosité des histologistes et du public médical. L'étude de leur classification et de leur génèse fut entreprise par beaucoup d'auteurs. Après bien des controverses, l'époque du chaos semble être passée, mais l'ordre complet n'existe point encore.

Au début du siècle dernier, toutes les tumeurs du sein étaient considérées comme des tumeurs malignes, des cancers. Astley, Cooper, puis Velpeau, reconnurent les premiers l'existence de tumeurs bénignes, ce dernier pour les distinguer les confondit sous le nom de « tumeurs adénoïdes ». L'abondance du tissu fibreux dans ces tumeurs et la disparition de la graisse, le frappèrent ainsi que Cruveilhier, et tous deux les décrivirent comme des tumeurs fibreuses. Ils se trouvèrent bientôt en lutte avec les adeptes des connaissances nouvelles en histologie pathologique (Lebert, Virchow, Rollin, Broca, Verneuil), partisans de la constitution glandulaire de ces tumeurs, et la discussion fit rejeter à jamais les vieilles doctrines. Depuis cette époque, la publication du grand atlas de Lebert, l'anatomie pathologique de Rokitansky, de Foerster, le traité des tumeurs de Broca, les traités d'histologie pathologique de Broca, de Cornil et Ranvier, ont rendu classique la connaissance des tumeurs du sein. Le traité des tumeurs de Virchow, la monographie des tumeurs bénignes du sein de Labbé et Coyne ont ajouté de nouveaux faits; la description par Reclus et Brissaud de la maladie kystique du sein, en 1863, a donné un type spécial dans l'ensemble des tumeurs adénoïdes. Au début

de ce siècle, Delbet publie, dans son *Traité de chirurgie*, des documents précieux. Cornil, en 1905, divisait les épithéliomas du sein en deux groupes : les épithéliomas canaliculaires et les épithéliomas acineux; Letulle, en 1912, décrit toute une série de cas de tumeurs bénignes et malignes du sein. Enfin, tout dernièrement, Delbet, reprenant ce sujet, établit dans sa monographie des tumeurs du sein et dans l'atlas du cancer une classification nouvelle des tumeurs malignes; Carl Semb a décrit remarquablement les tumeurs bénignes, et Masson a projeté beaucoup de clarté sur la classification en général de toutes les tumeurs du sein.

FIBRO-ADENOMES CIRCONSCRITS

Les adénomes, tumeurs construites sur le type des organes glandulaires, sont constitués par un parenchyme épithélial inclus dans une charpente conjonctive appelée stroma; ils résultent d'une prolifération combinée et coordonnée de ces deux parties, comparable à celle que l'on observe dans le développement normal de toutes les glandes : aussi les appelle-t-on plus justement des « fibro-adénomes » suivant l'expression adoptée par Semb dont le livre a été résumé par M. le Professeur Sabrazès dans la *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales*, à Bordeaux, en 1930. Cette définition semble bien les rapprocher des hypertrophies fonctionnelles ou des hyperplasies irritatives; en réalité, ils s'en distinguent par leurs anomalies structurales : c'est une hypertrophie irrégulière : « il y a métamorphose tumorale, dysharmonie, comme disait Letulle, entre la morphologie des canaux galactophores et le nombre, le volume des acini ». Il n'y a pas de leucocytes dans le stroma, ni autour des culs-de-sac. Ils s'en distinguent encore par leur incapacité plus ou moins complète à remplir le rôle physiologique des glandes correspondantes, par leur aspect de productions morbides, circonscrites qui tranchent nettement par leur couleur et leur consistance sur les parties normales du sein auxquelles elles se sont substituées.

Ces fibro-adénomes ont des caractères cliniques particuliers. Relativement fréquents, ils s'observent quelquefois chez l'homme (obs. II, III), mais surtout chez la femme. Ces fibro-adénomes peuvent apparaître chez des personnes jeunes,

mais se rencontrent le plus souvent à un âge avancé. Leur début, en général spontané, se signale par l'apparition d'un ou plusieurs (obs. II) petits nodules consistants, bien limités dans la glande, ou encore, certains types particuliers d'adénomes que nous étudierons, par un écoulement séreux ou sanguinolent par le mamelon. Parfois cliniquement, on peut y déceler quelques kystes en nombre et volume variables. De ce point de départ localisé, l'accroissement est lent et sans tendance à l'invasion : la masse demeure encapsulée; il n'y a de ganglions ni axillaires, ni sus-claviculaires.

A la coupe, le fibro-adénome circonscrit forme une masse résistante, criant sous le scapel, ne donnant pas de suc de raclage, pouvant présenter dans un tissu fibreux homogène et sans lignes de clivage des kystes à contenu muqueux, séreux ou séro-sanguinolent.

Avant de passer à la description de ces tumeurs au point de vue anatomo-pathologique, rappelons brièvement leurs caractères fondamentaux qui en font les tumeurs épithéliales bénignes de la glande mammaire. Ce sont : une atypie moins marquée que dans l'épithélioma, la délimitation nette du parenchyme grâce à la persistance des basales, l'absence de métastases.

Quel aspect histologique présente le fibro-adénome circonscrit?

Le stroma conjonctif, d'abord, est jeune, riche en cellules et en collagène ou plus fibreux, d'abondance très variable, parfois même se raréfiant au point de présenter certains aspects de la mamelle en lactation. Cornil déjà et P. Pavi récemment décrivaient ce dernier type sous le nom « d'adénome pur » l'opposant au fibro-adénome circonscrit; Cornil disait même : « Si l'on examinait comparativement des coupes de ces adénomes purs, et d'une mamelle de la femme à la grossesse ou durant la lactation, il serait à peu près impossible de reconnaître les uns des autres. » C'est l'adénome pur de la puberté que Kudji distingue également des fibro-adénomes; il est du reste exclusivement rare, et

nous n'avons pas jugé utile d'attribuer à sa description un chapitre spécial.

Un caractère remarquable de ce stroma, c'est qu'il ne contient pas de graisse; par contre, il est souvent imbibé de mucus ou d'une substance albumino-muqueuse et infiltré de lymphocytes parfois très abondants (obs. V) ou même plasmocytes (obs. VI).

Du côté de l'appareil épithélial, il y a, avons nous dit, hyperplasie des cellules du revêtement des culs-de-sac des canaux excréteurs. Cette hyperplasie peut se présenter sous diverses formes.

I. — ADÉNOMES SIMPLES OU ADÉNOMES KYSTIQUES.

C'est le type de l'adénome où le stroma forme la plus grande partie de la tumeur. A propos des tumeurs bénignes d'origine conjonctive de la glande, nous l'avons déjà signalé, ayant fait remarquer que ces dernières tumeurs n'existent jamais à l'état pur. Cet adénome se présente sous forme de tubes nombreux, les uns tassés, les autres plus gros, kystiques, souvent sinueux, d'autres globuleux ou ovalaires. Ces conduits excréteurs sont épars dans le stroma ou, au contraire, centrent des îlots de fibromatose, îlots arrondis ou présentant des expansions les unissant entre eux (obs. I) et plongés dans une atmosphère de tissu adipeux. Ces dilata-tions kystiques ne sont pas dues seulement à une simple rétention, mais aussi et plus peut-être, comme le fait remarquer Ménétrier, à une hypergénèse épithéliale dont nous parlerons dans le chapitre suivant : les cellules épithéliales qui abordent sur une seule couche les tubes excréteurs ne sont pas aplaties, mais cubiques ou cubo-cylindriques, claires, doublées d'une assise myo-épithéliale intacte. La lumière des conduits contient souvent, comme dans les formes suivantes, soit du mucus, soit des exsudats albumineux mêlés à des résidus cellulaires (obs. I). Cet adénome simple est celui que Letulle décrivait sous le nom d'adénome « type excréteur ou canaliculaire ».

II. — ADÉNOMES PRODUCTIFS.

Dans ces adénomes, beaucoup plus fréquents, que Letulle groupait sous le nom « d'adénomes acineux », le revêtement des culs-de-sac glandulaires n'est plus unistratifié et peut se présenter sous deux formes différentes.

A. — *Adénomes productifs à polystratification.*

Cette polystratification peut porter uniquement sur les cellules de revêtement ou porter aussi, et en outre, sur les cellules myo-épithéliales. Dans le premier cas, l'épithélium des tubes excréteurs se compose d'une couche interne cylindrique et d'une ou deux couches externes cubiques. Ce sont des cellules du type galactophore pur (obs. I). Ou bien il y a hyperplasie concomitante des cellules myo-épithéliales; elle peut même prédominer (obs. II, III). Ces cellules essaient alors dans le stroma sous une teinte foncée, tranchant nettement sur la teinte claire des cellules de revêtement. Cette forme d'adénome productif est décrite par Masson sous le nom « d'adénome tubuleux ». Il peut s'associer à la forme « adénome simple » précédente constituant l'adénome « tubulo-acineux » de Masson.

B. — *Adénomes productifs végétants ou dentritiques.*

Ce type d'adénome, ainsi que celui que nous allons décrire par la suite, peut être considéré comme une forme évolutive du précédent, auquel du reste, sur une même coupe, il peut être associé.

Ces adénomes arborescents peuvent naître aux dépens de l'arbre excréteur ou de kystes qui s'y développent sous la poussée du tissu conjonctif. Cliniquement, ils se signalent souvent par un écoulement séro-sanguinolent par le mamelon. Macroscopiquement, ce sont des masses molles, nettement limitées par une capsule lorsqu'ils sont nés de kystes, mais incomplètes et en communication avec le mamelon

lorsqu'ils sont nés de canaux galactophores. Au point de vue histologique, l'élément caractéristique en est la « papille » : elle est simplement ébauchée sous formes d'accidents que forme le stroma dans la lumière qu'elle borde ou définitivement constituée et se présente alors implantée par une base étroite sur le pourtour du tube ou du kyste initial qu'elle remplit de ses ramifications dentritiques successives comparables aux branches d'un arbre. Cette papille est constituée par un axe conjonctivo-vasculaire que recouvre un épithélium du type galactophore ou du type hidrosadénoïde représenté par une rangée de cellules très hautes cylindriques, dites en « raquette », reposant sur une assise myo-épithéliale.

III. — ADÉNOMES ORGANOÏDES OU POLYADÉNOMES RAMIFIÉS.

Il vaudrait mieux les qualifier, d'après M. le Professeur Sabrazès, « d'adénomes papillaires », comme les désigne Kudji.

Une prolifération inégale du stroma dans les fibro-adénomes tubuleux peut refouler l'épithéliome dans la cavité axiale et déformer celle-ci. Ces saillies augmentent la surface interne du tube initial et l'épithélium prolifère pour les recouvrir. On l'a décrit sous le nom de « fibro-adénome végétant intracanaliculaire ». La constitution de ces bourgeons conjonctifs proéminents est variable, et Cornil basa sur cette particularité une classification en trois groupes de ces fibro-adénomes végétants : ces bourgeons sont formés soit d'un tissu conjonctif, jeune, inflammatoire ou embryonnaire, soit de tissu fibreux adulte ou de tissu muqueux. L'aspect de ce fibro-adénome est très complexe; chaque tube se convertit, en fin de compte, en une cavité fissuraire extrêmement compliquée revêtue par une surface épithéliale immense, qui tapisse les pourtours d'innombrables bourgeons conjonctifs à surface arrondie : l'ensemble revêt un aspect de jeu de

patience, de mosaïque ou une apparence défiant toute description.

Il existe de ces fibro-adénomes dont les cellules sécrètent, et leurs cavités cessent d'être virtuelles; elles se dilatent, et les végétations écartées y apparaissent bien distinctes. Ces dilatations aboutissent même parfois à de véritables kystes dont la paroi est hérissée de végétations ramifiées et globuleuses; c'est la variété kystique, encore appelée autrefois « kystadénome papillifère ou végétant ».

Remarquons enfin que cet adénome organoïde ramifié se combine souvent à l'adénome productif végétant ou dentritique (obs. II, IV).

*
* *

A dessein, nous n'avons envisagé les formes d'évolution des fibro-adénomes qu'au point de vue purement épithélial. Dans cette classification des tumeurs épithéliales bénignes de la glande mammaire, nous ne devons, en effet, considérer que comme accessoires seulement les modifications, les transformations éventuelles du stroma. A partir du type fibromateux, ces variétés peuvent être considérées, du reste, comme de simples infiltrations ou dégénérescences œdémateuses, myxomateuses, ou comme des évolutions sarcomateuses (obs. XX), qui, associées aux différents types d'adénomes, constituent le groupe des « tumeurs adénoïdes du sein » dont parlait Velpeau. Nous envisagerons dans un chapitre spécial l'évolution sarcomateuse du stroma.

ADENO-FIBROMATOSE DIFFUSE

Récemment, le Professeur Sabrazès a exposé dans la *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux* les idées de Carl Semb sur la fibro-adénomatose de la glande mammaire. Nous empruntons à Carl Semb sa statistique, sa classification et ses constatations ou l'évolution maligne de ces productions. Mais la nature de la fibro-adénomatose du sein prête à tant de controverses qu'il nous a paru intéressant d'exposer tout d'abord les doctrines actuelles sur l'étiologie et la pathogénie de la fibro-adénomatose kystique du sein.

Depuis la description faite par Reclus de la maladie kystique du sein, en 1883, on n'a cessé de discuter sur l'interprétation de ses lésions anatomo-pathologiques, et Doubrow, dans sa thèse de 1924, a fait une bonne étude de ces lésions. La maladie kystique de la glande mammaire a été désignée successivement sous le nom de « mammite chronique », par Cornil; de « maladie noueuse », par Tillaux, puis de « cysto-adénome de la mamelle ». Kudji la désigne encore sous le nom de « mastite chronique kystique ». Elle fut successivement considérée comme une tumeur vraie par Schimmelbusch, comme une inflammation par Koenig et Delbet, une forme d'évolution sénile de la glande par Bloodgood et Pribram, d'une malformation embryonnaire par Letulle, Komprecher et Kochoff.

Quant à son étiologie, on a incriminé une infection à staphylocoque (Delbet), à une inflammation chronique (Poncet et Leriche), qui serait, dans 50 p. 100 des cas, de nature tuberculeuse. L'opinion de Policard est que l'inflammation peut bien exciter l'activité sécrétoire de l'épithélium glandulaire, mais,

est-elle toujours en cause, se demande-t-il? N'y aurait-il pas d'autres irritations d'ordre général capables de produire le même effet? Virchow, dans son *Traité des tumeurs*, disait déjà : « En dehors de l'inflammation, il y a un autre agent dyscrasique agissant à distance sur les tissus et les cellules et provoquant leur activité sécrétrice »; en parlant d'agents dyscrasiques, il faisait allusion peut-être à ce que nous appelons aujourd'hui les hormones. Ancel et Bouin, en 1909, précisent la nature de ces hormones en montrant expérimentalement le rôle du corps jaune et de l'utérus dans l'ébranlement du repos physiologique de la mamelle. Quénu a publié un cas d'adénome acinien sécrétant ayant reçu un coup de fouet lors de grossesses successives; Régnier et König remarquèrent la persistance de nodosités dans des seins présentant des phénomènes inflammatoires très douloureux à chacune des époques; enfin, tous les auteurs ont admis le rôle de la grossesse et de l'allaitement dans la pathogénie de la « mastite carcinomateuse des femmes enceintes et des nourrices ». On considérerait cette influence comme étant à l'origine de lésions épithéliales tout d'abord, puis cette influence suscitait une réaction conjonctive, contribuant par l'orientation de ses cellules à une résorption lipophagique et formant ensuite une barrière contre l'envahissement de la tumeur; l'infiltration plasmocytaire et lymphocytaire interviendrait aussi pour faire barrage lorsque les kystes se transforment en boyaux pleins, cancéreux; cette réaction conjonctive serait même de nature à susciter un processus de sclérose à l'encontre de la tumeur.

Résumons un travail très intéressant sur ce point, présenté récemment par M. Oberling, dans une étude sur la réalisation expérimentale de la maladie de Reclus de la mamelle, chez la souris, et une étude de N. Goormaghtigh et A. Amerlinck sur sa pathogénie.

M. Oberling rappelle que de multiples observations cliniques pouvaient faire soupçonner une dysfonction endocrinienne à l'origine de la mastite glandulaire. Ne la voit-on pas apparaî-

tre à la ménopause? Masson fait observer qu'elle existe au moment de la puberté; Hahn, tout dernièrement, insistait sur la mastite hyperplasique des jeunes femmes, et Pribram, en particulier, avança que l'hormone ovarique serait responsable de la prolifération dans le sein sénile de cellules restées jeunes et s'organisant en formations adénomateuses sécrétantes.

Dans ses expériences, l'auteur recherche la répercussion d'injections prolongées de l'hormone folliculaire, ou folliculine, chez la souris, mais il fait tout d'abord une remarque, c'est que les résultats seront encore bien plus profonds lorsqu'il pourra disposer d'une hormone lutéinique maniable, qui convient le mieux pour étudier la répercussion de l'activité ovarique sur la glande mammaire. La folliculine injectée quotidiennement prolonge la vie du corps jaune, si elle est injectée avant ou au début de sa formation; l'auteur prolonge donc la phase lutéinique de la souris, qui, de ce fait, est soumise plus longuement que les animaux de contrôle à l'action discontinue de sa propre hormone lutéinique.

N. Goormaghtigh opère de la façon suivante : il divise ses souris femelles en trois groupes : pubères et vierges, mais à ovaire hypoplasie, donc sans cycle sexuel, souris châtrées; sous la peau du dos de ces souris et aseptiquement, il injecte chaque jour de la folliculine délipoïdée à la dose de 6 unités-rats, durant quelques jours à quelques mois pour les deux premiers groupes, et à la dose massive (20 u. r.) durant deux à trois mois pour le troisième.

A partir de la fin du premier mois, on note une dilatation des canaux excréteurs et de leurs culs-de-sac; après le premier mois, les dilatations s'accroissent; le nombre des acini se multiplie, formant des grappes appendues au canal excréteur; aux dépens des tubes et des acini, apparaissent des microkystes contenant des concrétions en lamelles d'affinités tinctoriales variables ou un liquide dense éosinophile; les cellules de revêtement sont parfois atrophiques; le plus souvent, elles prolifèrent à l'intérieur des kystes, jusqu'à les cloisonner et les obturer parfois; la glande peu à peu se sclérose, le tissu

adipeux régresse et montre une infiltration poly ou lymphocytaire plus ou moins prononcée par endroits. C'est l'aspect des hyperplasies sous forme de masses nettement circonscrites. Plus rarement, elles sont diffuses, et alors la lumière glandulaire, au lieu de se dilater, reste étroite, quelquefois imperceptible; par contre, les phénomènes de multiplication prédominent. Les mitoses sont assez nombreuses; de ce fait, les acini s'allongent et forment des tubes irréguliers, infiltrant le tissu adipeux : ce sont des tubes néoformés; ils conservent une basale nette, mais les irrégularités nucléaires montrent déjà une tendance suspecte à l'atypie.

En résumé, phénomènes de sécrétion intensifiée et distension des canaux, puis prolifération épithéliale dans le kyste stimulée encore par l'action irritante des sécrétions retenues et jouant le rôle de corps étrangers; augmentation du nombre des acini sans aucune intervention de l'action irritative des sécrétions, enfin cette hyperplasie est localisée, ne porte que sur certains groupes d'acini alors que d'autres s'atrophient. Voilà les phénomènes observés. Quels sont les facteurs responsables de cette histogénèse?

Chez les souris châtrées soumises à des injections prolongées : simple distension régulière des acini et des canaux galactophores, donc *simple augmentation de la sécrétion albumineuse*. Images de régression. Quand on cesse les injections, la résorption s'installe. Chez les souris à ovaires hypoplasiques, dilatation régulière, mais plus accusée des canaux; l'atrophie des acini est plus marquée; donc exagération du processus.

Aucune image de prolifération cellulaire dans ces deux groupes; on n'en trouve que dans le groupe I, c'est-à-dire lorsque la glande a continué de subir l'excitation prolongée mais discontinuée de l'hormone du corps jaune périodique, de l'hormone nucléinique. Dans ce groupe seul, la maladie de Reclus peut être provoquée. Pourquoi ces hyperplasies affectent-elles parfois la forme diffuse? C'est encore un problème à résoudre.

En somme, la folliculine agit sur la sécrétion et l'hormone lutéinique périodique sur les phénomènes de multiplication des cellules dans des territoires limités de la glande; les manifestations atrophiques sont vraisemblablement dues à l'action prolongée de la folliculine administrée en excès. On doit admettre en dernière analyse que la maladie kystique de la mamelle chez la femme, présentant un parallélisme presque complet avec les lésions que nous avons décrites, est le résultat de l'action combinée et alternative des deux hormones ovariennes mises en liberté dans l'organisme à des doses supérieures à celle de la fonction normale au cours d'un cycle ovarien déréglé où la phase lutéinique est sensiblement prolongée. Pour savoir si cet état pathologique réalisé expérimentalement offre un réel intérêt au point de vue de la cancérologie, et l'auteur le pense, il reste à vérifier si, chez les souris ainsi préparées, le pourcentage de tumeurs sous l'action d'agents cancérogènes est plus élevé.

Quelle opinion professe Carl Semb au sujet de la nature de la fibro-adénomatose diffuse? « C'est une prolifération diffuse non encapsulée du tissu conjonctif et de l'élément épithélial, accompagnée du développement de cavités kystiques. On doit la considérer, dit-il, soit comme une hyperplasie irrégulière; soit comme une hypertrophie; on ne saurait en faire une inflammation ou un vrai néoplasme dans le sens habituel du mot. »

Cette hyperplasie a des caractères bien particuliers, elle est *irrégulière*, avons-nous dit : la fibromatose y est plus accentuée que l'adénomatose; elle est *diffuse*; elle témoigne d'une tendance marquée à la formation de kystes de « même essence » que ceux des fibro-adénomes circonscrits, mais, au lieu d'être « localisée à un territoire limité de la glande », elle est diffuse. Enfin, cette fibro-adénomatose kystique peut prédisposer au développement de fibro-adénomes (13 sur 140 des cas de l'auteur), lesquels se caractérisent par une hyperplasie très prédominante du tissu conjonctif, d'après Carl

Semb; la fibro-adénomatose kystique prédispose encore et surtout au développement de tumeurs malignes.

La fibro-adénomatose est fréquente, puisqu'elle représenterait, d'après Semb, 23 p. 100 des tumeurs du sein (143 cas sur 608 tumeurs). Chez l'homme, c'est la plus fréquente des tumeurs du sein (77 p. 100). Chez la femme, on a noté la fibro-adénomatose dans 137 cas sur 587 cas de tumeurs du sein (soit 23,34 p. 100). Les sujets entre 14 et 25 ans, ceux qui oscillent de 48 à 82, y sont prédisposés. Cette particularité peut faire songer que la sécrétion interne des glandes sexuelles est peut-être en cause. Chez la femme, il faut distinguer la fibro-adénomatose du début ou microkyste, comme nous le verrons plus loin, que l'on rencontre en plein développement et à la maturité sexuels, vers 33 ans, et le type macrokystique fréquent surtout avant la ménopause, vers 44 ans, constatation que Carl Semb juge bien en contradiction avec les théories de l'involution sénile et avec celles d'une dysembryoplasie sur les interprétations de la maladie kystique. La fibro-adénomatose macrokystique à forme papillomateuse s'observe à un âge plus avancé (45 1/2). Cette affection de la glande mammaire est deux fois plus fréquente chez les femmes non mariées que chez les femmes mariées, et plus fréquente chez les femmes stériles; chez les femmes qui en sont atteintes, Carl Semb a remarqué dans les antécédents un nombre restreint de naissances. Ces constatations concordent avec la théorie que nous émettons plus haut, à savoir que l'hypo-ovarie ou la dysovarie jouent peut-être un rôle dans la pathogénie de la fibro-adénomatose.

Cliniquement, la fibro-adénomatose diffuse se présente sous l'aspect d'un gâteau discoïde plus ou moins grand dans l'un des seins ou dans les deux, avec quelquefois un écoulement séreux ou séro-sanguinolent par le mamelon s'il s'agit d'une forme histologique spéciale, dite papillomateuse, que nous envisagerons plus loin. Dans la moitié des cas, il existe des ganglions axillaires sur la nature desquels on n'est guère fixé. Carl Semb pense qu'au point de vue clinique comme au

point de vue anatomo-pathologique, il faut distinguer deux formes principales de fibro-adénomatose. Avant le stade kystique, il existe un stade d'hyperplasie localisée ou généralisée des tissus des deux glandes, sans kystes palpables, ni visibles encore à l'œil nu : c'est la forme jeune qu'il appelle *fibro-adénomatose simple microkystique*, se révélant par un durcissement localisé ou diffus; elle est rarement bilatérale.

Le type le plus avancé est représenté par la *fibro-adénomatose macrokystique*, décrite sous le nom de « maladie kystique de Reclus ». Les kystes donnent à la palpation la sensation de nodules ou de grains de plomb; ils sont nombreux, mais de volume variable, pouvant atteindre la grosseur d'un œuf de pigeon; les mamelles sont parfois grosses, le poids de chacune d'elles a pu atteindre 5, 10 et même 30 kilogrammes dans certaines formes dites « hypertrophie pseudo-éléphantiasique » de Cornil.

La fibro-adénomatose serait bilatérale dans 16 p. 100 des cas du type microkystique, dans 22 p. 100 des cas du type macrokystique, d'après Carl Semb. Une particularité au point de vue clinique qu'a signalée cet auteur, c'est la récurrence possible de ces tumeurs à la suite d'opérations partielles; il l'a constatée au niveau d'un sein quand un seul était pris (obs. XXI), parfois au niveau des deux quand les deux avaient été opérés; il a aussi constaté une poussée dans le second après ablation de l'un des seins; quelquefois la récurrence se manifestait sous la forme d'un sarcome.

Pour l'étude anatomo-pathologique de tous les cas qu'il a observés, Carl Semb emploie une technique rigoureuse; la glande était dégagée de la peau, du tissu graisseux, des muscles et des aponévroses, on ménageait le mamelon; il prélevait les segments par tranches parallèles donnant lieu à 10, 20 blocs et plus, numérotés pour repérer exactement leur situation par rapport à la glande; il visait particulièrement l'étude de la région du mamelon et des points correspondant aux accidents des téguments ainsi que les zones de transition entre la tumeur et la glande. Fixation au formol, colo-

ration à l'hématoxyline au fer éosine ou au Van Gieson, Soudan III après congélation.

Les deux formes qu'il décrit offrent à considérer trois éléments particuliers : l'adénomatose, le stroma et les kystes.

Dans la *forme simple macrokystique* (obs. IV, VII), l'hyperplasie fibro-épithéliale n'offre aucun caractère différent de celle du fibro-adénome circonscrit, sinon qu'ici le processus est diffus; les éléments disposés en désordre et que, outre l'élément épithélial et le tissu connectif, il subsiste encore ici des lobules adipeux. On a l'image non pas d'une mamelle en lactation, mais d'une mamelle de menstruation (Rosemburg).

Dans la *forme macrokystique* (obs. VIII), la prolifération fibro-épithéliale est plus irrégulière; les canaux excréteurs sont disposés en agglomérations atypiques; leur épithélium peut donner naissance à des proliférations intracanaliculaires. Le tissu connectif est abondant; il est jeune, fibro-hyalin, avec prédominance des cellules sur les fibres, ou bien il est vieux, sclérosé. Un caractère important de ce tissu interstitiel, c'est qu'il présente autour des conduits excréteurs des cellules d'infiltration : lymphocytes, cellules plasmatiques et leucocytes mononucléés; c'est sur la présence de ces éléments que se basent beaucoup d'auteurs pour prouver la nature inflammatoire de la maladie kystique dans une théorie que résumait ainsi Cornil et Brissaud : « L'inflammation du tissu conjonctif irrite les éléments épithéliaux à son contact et engendre une hypergénèse de ces cellules, capables de remplir la lumière des canaux ou des acini, plus souvent sécrétant une substance albumineuse ou muqueuse qui les refoule vers la périphérie et contribue à dilater plus encore la poche kystique. » Nous avons dit plus haut ce qu'il fallait en penser. En tout cas, d'après Carl Semb, ces productions kystiques relèveraient plus souvent d'une origine glandulaire que de simples oblitérations des conduits excréteurs; et cet auteur pense, comme Letulle, que l'inflammation est secondaire à la présence de kystes et à leur sécrétion qui jouent le rôle d'agents

étrangers et sont capables même de susciter à leur voisinage l'apparition de cellules géantes que certains ont peut-être trop tendance à juger de nature tuberculeuse. Les kystes développés aux dépens des extrémités libres des canaux excréteurs sont toujours multiples, mais, comme nous l'avons déjà dit, très variables quant à leurs dimensions puisqu'ils peuvent se fusionner. Ils contiennent un liquide fluide ou visqueux, quelquefois une bouillie demi-solide; ce produit est une substance grasse, restant sur place, basophile, se colorant fort par l'acide osmique et du reste mêlée à du mucus (obs. VIII) également secrété par l'épithélium des canaux excréteurs. Ils peuvent contenir une sérosité souvent teintée de sang ou parfois mêlée à du pus. Le microscope y décèle souvent des cellules épithéliales desquamées, des leucocytes, des hématies.

Quant, au revêtement épithélial de ces alvéoles largement dilatés, il est primitivement formé de cellules hautes et claires généralement, mais bientôt il s'étale et s'aplatit sous la poussée du produit secrété, il devient cubique, puis endothéliiforme à noyau hyperchromatique.

Que deviennent ces derniers kystes? Ils s'atrophient; leur épithélium cesse de se multiplier, s'aplatit et desquame. Leur contenu est pénétré par des cellules à cytoplasme considérable et clair, criblé de vacuoles contenant des graisses et des éthers de la cholestérine; elles ont un ou plusieurs noyaux pâles, hypochromatiques, ne présentant pas de mitoses; elles peuvent s'infiltrer dans les interstices conjonctifs périkystiques, sous forme de trainées. Ce sont des « lipophages », nés, comme le pense M. le Professeur Sabrazès, d'éléments du tissu réticulo-endothélial du sein de cellules voisines et qui tendent à jouer un rôle dans la résorption des déchets et des produits kystiques (obs. IX). Letulle qualifiait cet effondrement pariétal des vieux kystes de « mastomalacie ». Le tissu conjonctif périkystique tourne à la sclérose.

Ce que nous venons de décrire constitue ce que l'on peut appeler la *fibro-adénomatose macrokystique simple*, par rap-

port aux types que nous allons envisager. Le plus souvent, en effet, ces lésions ne persistent pas sous des formes aussi simples; elles se compliquent de modifications importantes des régions non kystiques, de métaplasies et d'hyperplasies qui peuvent être du reste concomitantes. Disons de suite que ces régions, à la suite de telles transformations, deviendront le plus souvent kystiques, alors qu'en réalité ces transformations naissent, pour la plupart des cas, dans des alvéoles encore non dilatés.

Métaplasies et hyperplasies.

Aussi bien dans l'adéno-fibrome circonscrit que dans l'adéno-fibromatose diffus, les cellules épithéliales des culs-de-sac glandulaires, grâce à leur caractère évolutif analogue à celui que nous trouvons dans une mamelle en lactation ou au moment de la puberté, peuvent nous présenter de multiples variétés témoignant d'une plasticité remarquable.

MÉTAPLASIE TYPE SÉCRÉTOIRE, bien décrite par Doubrow dans sa thèse (Lyon 1924), donnant naissance à une sécrétion du reste imparfaite, sans lactose, mais avec des corpuscules du lait. Les cellules devenues cylindriques se chargent à leur sommet de corpuscules graisseux, puis se décapitent. Ces produits ne sont pas éliminés à l'extérieur ou le sont insuffisamment; aussi sont-ils résorbés au niveau des culs-de-sac par des macrophages qui se chargent de lipoïdes et de cholestérine. Ce sont les cellules mobiles macrophagiques du tissu réticulo-endothélial qui interviennent; des matzellens, des plasmocytes, des lymphocytes, des éosinophiles abondent dans ces tissus.

MÉTAPLASIE GALACTOPHORE. — Les cellules des alvéoles deviennent hautes, cylindriques; leur extrémité est accusée du côté de la lumière; leur cytoplasme faiblement basophile contient un noyau ovalaire. Entre elles et la basale s'interpose une rangée de cellules cubiques myo-épithéliales à cytoplasme clair et à noyau arrondi. C'est une métaplasie type excréteur.

MÉTAPLASIE IDROSADÉNOÏDE. — Il s'agit ici d'une portion de la glande mammaire non évoluée en vue de la sécrétion lactée, où les culs-de-sac glandulaires ont l'aspect des glandes sudoripares de l'aisselle et de celles qui débouchent dans le mamelon à côté des canaux galactophores. Si l'on s'en rapporte à l'organogénèse du sein, la présence de ces glandes sudoripares dans la « maladie kystique », liée au fait que celle-ci se développe surtout chez les jeunes filles et au moment de puberté, est un argument souvent invoqué en faveur de l'origine dysembryoplasique de cette maladie. Ici les alvéoles sont limités par une armature conjonctive ou basale doublée d'une rangée de cellules myo-épithéliales sur laquelle reposent deux ou trois assises de cellulo-cubiques; une dernière rangée de cellules cylindriques dites « en raquette » borde la lumière; ces cellules ont un noyau basal volumineux, hyperchromatique plongé dans un cytoplasme très acideophile (obs. VIII).

MÉTAPLASIE ÉPIDERMOÏDE. — Cette métaplasie, du reste rare, transforme les alvéoles en véritables petits kystes épidermoïdes intramammaires (obs. VI). Sur l'épithélium bordant les culs-de-sac s'étagent des couches de cellules stratifiées comme dans l'épiderme; les plus superficielles desquament dans la lumière. Autour de ces kystes le tissu conjonctif réagit, donnant naissance à des cellules géantes dites de corps étrangers.

MÉTAPLASIE MYOÏDE OU MYO-ÉPITHÉLIALE. — Ici les culs-de-sac glandulaires sont bordés directement par des cellules ambiguës, plates, acidophiles, à la fois épithéliales et myoïdes.

HYPERPLASIES PAPILLAIRES. — Elles peuvent se produire à tous les niveaux de l'arbre excréteur, ainsi que dans les kystes simples ou métaplasiques. Il y a ici collaboration du tissu conjonctif qui prolifère, déformant les cavités glandulaires, produisant des inflexions, des déformations en jeu de patience.

HYPERPLASIE DENDRITIQUE. — Les papilles végètent comme une hampe dans la lumière des cavités qu'elles élargissent en

proliférant, en s'arborisant, se ramifiant, c'est l'adénome végétant ou dendritique.

HYPERPLASIES TUBULÉUSES. — Tubes et alvéoles ou kystes, métaplasiques ou non, peuvent leur donner naissance. Ensermés par le tissu conjonctif qui intervient même ici pour leur servir de gaines, des bourgeons glandulaires apparaissent au moment des poussées organo-géniques, se ramifient et dessinent des grappes mammaires, plus ou moins comparables aux grappes normales, ou de type purement excréteur. Ces tubes de nouvelle formation sont susceptibles de devenir kystiques ou papillaires à leur tour. Ce type d'hyperplasie peut en somme se rapprocher du type d'adénome que nous avons précédemment décrit sous le nom d'adénome organoïde ou ramifié.

ADENO-EPITHELIOME

La fibro-adénomatosé, qu'elle soit circonscrite ou diffuse, témoigne d'une tendance plus ou moins marquée au cancer. Le fibro-adénome circonscrit, tant dans sa forme simple que polystratifiée ou végétante présente rarement de dégénérescence cancéreuse; Carl Semb n'en a point constaté. Il constate que la fibro-adénomatosé diffuse, au contraire, qu'elle ait été diagnostiquée cliniquement ou seulement à l'aide du laboratoire, tourne à la malignité dans 80 p. 100 des cas; aussi Delbet a-t-il l'habitude de qualifier ces lésions de « mammité en évolution dangereuse ». D'après Semb, la forme microkystique donne rarement naissance à l'épithélioma (2 p. 100 des cas); par contre, le type macrokystique dégénérerait dans 25 p. 100 des cas. Les formes où prédominent l'adénomatosé polystratifiée et les kystes, ainsi que les formes végétantes papillaires sont un terrain particulièrement propice à la cancérisation; on pourrait les appeler « formes précancéreuses »; ce sont elles qui donnent naissance au cysto-adéno-carcinome intra ou extracanaliculaire né aux dépens des canaux excréteurs grands ou moyens et aussi, mais beaucoup plus rarement, au cancer diffus, en foyers, né aux dépens des acini et, du reste, généralement combiné au précédent.

Carl Semb a établi, au sujet des rapports de la fibro-adénomatosé kystique et du cancer, le schéma suivant :

Cas sans cancer, 52 p. 100;

Cas suspects, 24 p. 100;

Cas présentant un début d'infiltration cancéreuse,
14 p. 100;

Cas présentant une infiltration cancéreuse marquée,
10 p. 100.

Ainsi la moitié seulement des cas serait de caractère bénin.

Enfin, dans le cas de la maladie kystique bilatérale, Carl Semb a remarqué que le cancer s'étend rarement aux deux seins (obs. X).

Le même auteur fait observer qu'il y a quelques preuves qui permettent de mettre en cause la fibro-adenomatose dans la pathogénie de certains cas de cancer, c'est que le cancer est plus précoce sur un terrain adénomateux (entre 48 et 49 ans au lieu de 56 ans environ, âge du cancer du sein, indépendant de la fibro-adenomatose). Le cancer dans une mamelle fibro-adenomateuse est plus fréquent chez les demoiselles que chez les femmes mariées, c'est le contraire pour le cancer sans fibro-adenomatose.

On peut donc retenir qu'il existe des cancers avec fibro-adenomatose et des cancers moins nombreux, indépendants, nés à la faveur d'une mammite ancienne, d'une irritation locale...

Comment se présente à nous sur les coupes ce passage de la tumeur bénigne à la tumeur maligne? Il est des cas dont le diagnostic est difficile : la transformation est sur le point de s'opérer et réclame pour être dépistée un œil très exercé (obs. III) : les cellules deviennent inégales avec un noyau plus ou moins irrégulier en forme et en volume, riche en chromatine, avec quelquefois un nucléole géant; la disposition de ces cellules n'est plus régulière, le tissu conjonctif sous-jacent se disloque un peu.

Dans d'autres cas plus faciles, où la dégénérescence maligne est à son début, quelques éléments sont décelables qui ont les caractères cancéreux que nous envisagerons à propos de l'épithélioma. Les éléments néoplasiques ont effondré la paroi du canal excréteur ou du kyste, mêlés souvent à des cellules argentaffines, dont la nature et le rôle dans cette rupture sont encore obscurs : c'est « l'épithélioma extracanaliculaire » (obs. VI); parfois, au contraire, les cellules du type cancéreux, avec de nombreuses anomalies nucléaires et cytoplasmiques, commencent à végéter dans les cavités : c'est « l'épithélioma intracanaliculaire ».

Enfin, dans une troisième catégorie de cas, le cancer est en évolution. Sur une même coupe, on pourra observer la coexistence de l'adénome végétant et de l'épithélioma dendritique intra (obs. XI) ou extracanaliculaire ou bien de l'adénome et de l'épithélioma atypique sans transitions ou en passant par la forme épithélioma dendritique. Dans ce dernier cas, la tumeur revêt alors, généralement, un aspect plus ou moins squirrheux : c'est « l'adénocarcinome », où, selon l'avis de Delbet, l'évolution des cellules épithéliales cancéreuses est lente, laissant au tissu conjonctif le temps de devenir fibreux, fait devant être rapporté, d'après lui, plutôt aux caractères histo-physiologiques de la cellule néoplasique qu'aux tendances réactionnelles du stroma.

Quel est le point de départ de l'épithélioma ? Il peut naître soit de l'appareil excréteur, soit de l'appareil sécréteur, soit de kystes dont ils sont l'origine.

Dans les canaux galactophores et les conduits excréteurs de moyen calibre, la cancérisation est souvent précédée d'adénomatose végétante ; si le cancer se développe au niveau de ces végétations dendritiques, la tumeur est à l'intérieur du canal : c'est « l'épithélioma intracanaliculaire ». Cette tumeur peut, au contraire, s'extérioriser du canal et s'ense-mencer dans le tissu conjonctif avoisinant : c'est « l'épithélioma extracanaliculaire », pouvant devenir très envahissant, au point que le stroma, devenu milieu de culture pour les cellules néoplasiques, se raréfie de plus en plus, tandis que celles-ci se multiplient indéfiniment.

Dans les conduits excréteurs de petit calibre, le tissu épithéliomateux se présente sous forme de tubes, sans limitantes, désordonnés, creusés d'une petite lumière centrale ; souvent les cellules myo-épithéliales elles-mêmes prolifèrent et prennent un aspect plus accentué de fibres musculaires lisses.

Les cancers acineux sont rares, puisque, en dehors de la grossesse et de lactation, les acini ne sont représentés que par un renflement à l'extrémité des tubes excréteurs. Ils

peuvent se développer à l'intérieur de la lumière de l'acinus ou, au contraire, s'extérioriser dans le stroma. Ce sont des cancers à cellules peu chromophiles.

Au niveau des kystes, le processus est le même qu'à partir des tubes ou des acini dont ils dérivent.

Le cancer du sein a donc le plus souvent pour point de départ une partie de l'arbre excréteur; ajoutons qu'il semble bien qu'il débute en plusieurs foyers à la fois : il est « pluri-centrique ».

EPITHELIOMAS

Ce sont des tumeurs qui résultent de l'hyperplasie atypique et progressive des cellules épithéliales. L'harmonie de développement du parenchyme épithélial et du stroma conjunctivo-vasculaire qui, dans les tumeurs bénignes, était dans une certaine limite conservée, est rompue dans l'épithélioma, au profit de l'élément épithélial. La charpente connective, débordée par la poussée exubérante des formations épithéliales, ne peut plus se condenser autour de celle-ci en membrane isolante; les cellules épithéliales s'essaient et se multiplient dans le stroma.

Cliniquement, l'épithélioma du sein, le plus répandu avec celui de l'utérus et de l'estomac, se rencontre le plus souvent chez la femme, plus rarement chez l'homme. Il est surtout fréquent entre 45 et 60 ans. Son siège habituel est la glande pectorale, mais les glandes surnuméraires, les lobes aberrants peuvent aussi en être le point de départ; que le cancer soit primitif ou secondaire à l'adénome, se cause est également ignorée. On relève parfois, à l'origine, un traumatisme violent ou répété, une écorchure; on observe certains cas de cancers familiaux; mais souvent, le début est spontané et le malade s'en aperçoit fortuitement.

L'épithélioma, qu'il succède à l'adénome ou non, se présente sous l'aspect d'un petit bouton qui augmente rapidement de volume en quelques mois; les limites de la tumeur seront indécises; elle adhérera vite à la peau et aux plans profonds; les téguments présenteront successivement

des signes de capitonnage, de peau d'orange, puis d'ulcération et de sphacèle : c'est l'envahissement local. L'envahissement régional par voie lymphatique gagne le muscle pectoral et les ganglions de l'aisselle rapidement, les ganglions sus-claviculaires, les ganglions thoraciques et médiastinaux (obs. XII), ces derniers pouvant amener des localisations à la plèvre et aux poumons. Les cellules néoplasiques peuvent aussi emprunter la voie sanguine, par effraction des capillaires sanguins au niveau de la tumeur : c'est l'envahissement à distance. Ces dernières métastases sont surtout fréquentes au niveau du foie (50 p. 100 des cas), du poumon où elles sont décelables à la radio sous forme d'ombres limitées, de la plèvre, causant des pleurésies hémorragiques, enfin du squelette (4 p. 100 des cas) : le crâne est très souvent atteint, comme dans une observation recueillie par M. Sabrazès et par nous, de même la diaphyse des os longs : fémur, humérus, tibia, côtes et aussi les vertèbres et l'os iliaque. Ces métastases se font un temps plus ou moins long après le début de la tumeur : on en a vu survenir dix ans après, et cela sous l'influence de conditions diverses : traumatismes, irritations, affaiblissement de l'état général. D'après ce rapide exposé clinique nous voyons que le cancer du sein n'a de caractère vraiment propre qu'à mesure qu'il s'étend; au début, le diagnostic en est souvent difficile; c'est pourtant à ce moment qu'il s'impose et la biopsie joue alors un rôle capital.

La définition histologique de l'épithélioma et son aspect clinique particulier nous laissent supposer des caractères anatomo-pathologiques spéciaux et fondamentaux de cette tumeur. La glande est disloquée; la gaine conjonctive, qui tenait embrassés ses éléments épithéliaux, est bouleversée : la basale est rompue. Les cellules néoplasiques envahissent le stroma de la glande, ses capillaires lymphatiques et sanguins : la tumeur fait des métastases. La cellule cancéreuse peut affecter des formes géantes, son cytoplasme est volumineux, son noyau, hyperchromatique, on relève des irrégularités nucléaires de forme et de taille, des figures de mito-

ses normales et anormales. Cette cellule conserve néanmoins une empreinte de sa forme originelle, elle est cubo-cylindrique, elle peut perdre toutefois son caractère différencié et accuser des monstruosités nucléaires considérables. C'est sur ce caractère qu'on s'est appuyé pour classer les épithéliomas en deux groupes : les *épithéliomas typiques* et les *épithéliomas atypiques*.

Quant au stroma, il n'offre aucun caractère remarquable dans l'épithélioma typique : on peut y trouver des lipophages, parfois en nappes plus ou moins étendues, donnant à certains territoires un caractère xanthomatoïde (obs. XIII). Corsu et Surmont, par la méthode d'imprégnation argentique de Masson, y ont décelé parfois la présence de cellules à réaction argentaffine, comparable à celle des cellules spéciales de la muqueuse intestinale. L'infiltration lymphocytaire est parfois très marquée et Murphy y voyait un caractère de bénignité de la tumeur; en réalité, comme l'a montré le Professeur Bonnin, il y a quelques années, dans un article du *Bulletin de l'Association française du cancer*, il s'agit là, bien souvent, d'infections locales, de nécrose plus ou moins avancée. Dans les épithéliomas atypiques, au contraire, le stroma présente des caractères bien tranchés sur lesquels du reste, est basée leur classification, comme nous le verrons ultérieurement.

Roussy distingue deux genres d'épithéliomas :

1° L'*épithélioma acineux, dendritique ou canaliculaire*, c'est l'épithélioma typique, naissant toujours à partir de dilatation kystique des tubes excréteurs ou de leurs culs-de-sac; suivant la morphologie de ses cellules, il peut présenter des variétés du type sudoripare, myo-épithélial ou malpighien.

2° L'*épithélioma infiltré ou atypique*, à cellules polymorphes; suivant sa consistance, il peut revêtir le type squirrheux ou colloïde.

Kudji, dans son *Traité des maladies du sein*, en 1921, divise les épithéliomas, qu'il désigne globalement sous le nom de « carcinom », en cinq variétés :

Carcinom cylindro cellulare, ou épithélioma cylindrique à tubes creux;

Carcinom soludum simplex, ou épithélioma à petits tubes pleins ensemencés dans un stroma relativement abondant;

Carcinom medullare, ou épithélioma procédant par grosses travées, cordons compacts;

Carcinom cirrhosum, où le tissu fibreux est extrêmement abondant; il correspond à ce que nous appelons le squirrhe;

Carcinum colloïde, mou, qui n'est autre que le cancer encéphaloïde.

Les trois premières variétés représenteraient, en somme, la classe des épithéliomas typiques ou métatypiques; les deux dernières celle des épithéliomas atypiques.

Nous avons cru intéressant de signaler ces classifications récentes; elles permettront d'établir un parallèle avec la nôtre, empruntée, en majeure partie, à P. Delbet.

EPITHELIOMAS TYPIQUES

Les épithéliomas typiques, qui représentent un sixième des cancers du sein, d'après Ménétrier, débutent par une multiplication des cellules épithéliales de l'appareil sécréteur ou excréteur de la glande. Ces cellules deviennent plus ou moins hétéromorphes, mais conservent à peu près leur forme cubo-cylindrique originelle. Elles rempliront les cavités glandulaires, les distendront et, en franchissant la basale, envahiront le tissu conjonctif pour constituer les différents types d'épithéliomas que nous allons étudier.

I. — Epithéliomas glanduliformes, cylindriques.

Dans ce groupe, les cellules rappellent par leur forme et leur volume les cellules de la glande normale, et par leur groupement le groupement normal des cellules en tubes ou en acini. Ce sont des épithéliomas de type exocrine.

A. — EPITHÉLIOMAS TUBULÉS. — EPITHÉLIOMAS POLYADÉNOMATEUX. EPITHÉLIOMAS EN DENTELLE.

Dans les deux premières formes, les éléments cancéreux conservent la propriété d'adhérer au tissu conjonctif; les cellules restent cohérentes par leurs faces latérales, elles conservent un pôle sécrétoire en bordure des cavités glanduliformes.

Dans l'épithélioma tubulé, les cavités ont la forme de fentes très irrégulières. Les cavités paraissent taillées à l'emporte-pièce dans un substratum conjonctif dense, riche en cellules conjonctives. Les cellules épithéliales sont sur deux ou trois

couches, en général, quelquefois davantage; quand ces couches sont nombreuses, la paroi peut se creuser secondairement, par ébauches de groupements glanduliformes, accumulation de liquides, cytolysse, etc., de cavités en rosettes plus ou moins régulières. D'autres fois, ces tubes sont pleins (obs. XII) et peuvent même se présenter sous forme de traînées, tubes cylindroïdes plus ou moins envahissants. Enfin, ces différentes formations peuvent coexister sur la même coupe (obs. XIV) et même se combiner à des formations diverses, dont nous allons parler.

Dans la forme d'épithélioma polyacineux, le stroma est réduit à de minces fibrilles encerclant de petits nodules cancéreux ayant l'aspect d'acini, creusés chacun d'une cavité d'aspect sécrétoire plus ou moins développée et bordée de deux ou trois couches de cellules cubiques ou cylindriques.

Au premier abord, ces formations peuvent en imposer pour des tubes simplement d'hyperplasie adénomateuse, tant leur structure est parfois régulière, mais leurs cellules de revêtement sont plus ou moins atypiques, leurs noyaux volumineux, hyperchromatiques, la gaine des tubes mal dessinée; bien souvent, un certain nombre de ces tubes sont contigus, sans cloison conjonctive: l'assise épithéliale périphérique repose non sur un tissu condensé rappelant une basale, mais directement et sans ordre sur le tissu fibreux du stroma.

Cette forme est rarement pure; elle est associée, sur les coupes, à des formations en tubes creux ou pleins, ou à des rognons d'aspects divers, ou à des nappes de cellules néoplasiques; souvent elle évolue vers une forme très envahissante.

Cette forme acino-polyadénomateuse peut présenter un aspect particulier assez caractéristique lorsque les cellules de ces formations acineuses tombent en déliquescence et fondent sans laisser de déchets. On a dès lors l'image d'une tumeur à travées tout à fait irrégulières, intriquées, limitant des cavités irrégulières, festonnées: c'est l'*épithélioma en dentelle* (obs. XV), qui donne un aspect clair, fenêtré, sur les préparations.

B. — EPITHÉLIOMAS EN ROGNONS.

Dans ces épithéliomas, ainsi que dans ceux que nous allons décrire à sa suite, les cellules néoplasiques présentent déjà un certain degré d'atypie; Ménétrier les faisait rentrer dans la classe des épithéliomas métatypiques. Dans le tissu conjonctif, généralement assez abondant, les éléments cancéreux forment ici des amas d'aspect spécial que l'on peut comparer à celui des « rognons », suivant l'expression de Delbet, tirée de la géologie. Parfois ces rognons sont pleins, compacts, composés de cellules polyédriques, tassées les unes contre les autres; ces formations grossissent régulièrement par poussée excentrique, sans arriver jamais à un gros volume. Plus souvent, ces formations présentent à leur intérieur une lumière centrale très étroite, réduite à l'état de fente, ou une zone centrale nécrobiosée. Quelquefois cette formation, qui, d'après Delbet, ne serait qu'une forme de passage, se disloque et donne naissance à une infiltration néoplasique diffuse.

C. — EPITHÉLIOMAS EN ROSETTE.

Ici le tissu néoplasique se présente sous forme de cordons, de grosses travées ou de rognons enchâssés dans le stroma. Les cellules y sont pluristratifiées, souvent polygonales par aplatissement mécanique. La limitante, autour de ces foyers, a disparu ou est rompue. Secondairement, ces cordons se creusent çà et là d'innombrables cavités de sécrétion arrondies; elles sont bordées par des cellules épithéliales de type excréto-glandulaire, cylindriques, très hautes, de type galactophore, s'orientant régulièrement pour constituer les images en « rosette », suivant la terminologie de Delbet, ayant l'aspect de marguerites. Cet épithélioma évolue généralement, comme le type précédent, vers une forme beaucoup plus diffuse.

D. — EPITHÉLIOMA PSEUDO-ACINEUX.

On désigne sous ce nom un épithélioma se présentant sous forme de lobes plus ou moins arrondis ou encore de nappes plus ou moins confluentes et de dimensions variables. Ces formations se présentent en masses compactes ou centrées sur une fente longitudinale, sur quelques cavités juxtaposées en folioles, sur des vésicules adipeuses (obs. XVI) ou sur des lacs sanguins (obs. XVI); on peut aussi y trouver des dispositions en « rosette » (obs. XVI).

Les cellules qui les composent sont petites, polygonales, claires, très régulières, entassées; l'assise périphérique est en général, cylindroïde, fortement chromophile. Le plus souvent, au centre des foyers néoplasiques se développe une zone de nécrose présentant des cellules en dégénérescence granulo-graisseuse et qui, en centrant les lobes, donne à la tumeur un « aspect alvéolaire ».

En voyant cet aspect, on se défend difficilement de l'impression que chaque foyer dérive d'un acinus, c'est-à-dire qu'il est une formation autogène, et, comme dit Delbet, de même que l'on rapproche les épithéliomes dendritiques des papillomes, on peut comparer ces épithéliomes aux folliculomes.

Le stroma conjonctif dans les diverses formes d'épithéliomas que nous venons de décrire n'a subi aucun remaniement sauf, *in situ*, sa substitution au tissu adipeux de la glande normale; il se tasse au contact des foyers néoplasiques, leur constituant une sorte de gaine. Pourtant, dans certaines formes à tendance envahissante, que nous avons mentionnées à propos de chaque groupe, le tissu conjonctif est particulièrement abondant et dissocie la tumeur épithéliale en travées plus ou moins compactes, boyaux pleins, colonnes de cellules plus ou moins atypiques, qui, parfois même, s'isolent. Le stroma réagit-il pour former barrière à l'envahissement de la tumeur ? Il y a-t-il stroma-réaction ? Ou bien, au contraire, des lésions de mam-mite ont-elles précédé l'évolution néoplasique, comme le pense

Delbet ? En tout cas, l'aspect est alors celui d'un *épithélioma glanduliforme en évolution squirrheuse* correspondant à une forme beaucoup plus maligne (obs. XV).

II. — Epithéliomas dendritiques.

Ici encore le mode de groupement des cellules représente le type glandulaire normal, mais les conduits excréteurs et les canaux galactophores offrent un caractère spécial. Des expansions papilliformes ont pris naissance aux dépens de leurs parois et s'arborescent dans leur lumière.

Assez rares, ces épithéliomas offrent cliniquement quelques particularités, que nous rappelons succinctement. Ils ont l'apparence d'une tumeur encapsulée et kystique, car les cavités canaliculaires y sont dilatées; ils atteignent parfois un volume énorme et ont pu être confondus cliniquement avec un sarcome. Cette tumeur siège presque toujours sous le mamelon, qui, généralement, n'est pas rétracté, mais qui, caractère spécial, laisse apparaître un suintement sanguinolent ou séro-sanguinolent.

D'autre part, à la coupe, le tissu de ces épithéliomas est friable, les kystes laissant écouler un suc hématique et lactescent dans lequel flottent des végétations rougeâtres très délicates, appendues aux parois.

Ces expansions, nées aux dépens de la paroi des kystes, sont formées d'un axe conjonctivo-vasculaire très grêle que recouvrent des cellules épithéliales cylindriques, parfois très hautes, du type galactophore. Cet épithélium, d'abord unistratifié, devient bientôt polystratifié, grâce à la prolifération des cellules initiales et se creuse alors souvent de cavités secondaires que Delbet appelle « cavités kysto-glandulaires ». Cette prolifération énorme, en disproportion avec la fragilité de l'axe qui la supporte, peut se faire du reste en deux sens :

1° *En surface*, du côté de la lumière, en même temps que dans le support lui-même de la papille : c'est l'*épithélioma dendritique intracanaliculaire*. Les axes dendritiques sont ré-

duits à quelques trousseaux fibreux disloqués par l'œdème et l'hémorragie, présentant même parfois l'aspect de véritables lacs sanguins s'épanchant dans les cavités kystiques où baignent les végétations, expliquant les hémorragies, si fréquentes par le mamelon (obs. XIII, XVII).

2° *Excentriquement*, les cellules traversent la limitante et s'ensemencent sous formes de végétations dendritiques dans le stroma : c'est l'*épithélioma dendritique extracanaliculaire*.

Mais à côté de ces deux types, nous devons signaler deux variétés évolutives relativement fréquentes des épithéliomas dendritiques. Ce sont :

a) *La forme hémophilique* : Elle se présente sous l'aspect d'une grosse tumeur kystique, ces pseudo-kystes, de volume variable, qui sont dus à l'obstruction de canaux galactophores et contiennent à la fois sang et végétations nécrosées. La tumeur est parsemée de vastes lacs sanguins où sont contenues, mêlées aux globules rouges, les cellules néoplasiques détachées des dendrites. Cette forme de cancer est particulièrement maligne, absolument incurable d'après Delbet.

b) *La forme nécrotique*, décrite par Delbet sous le nom de *forme périthéliomateuse* : Les dendrites, dans les cavités kystiques, sont serrées en touffes épaisses primitivement, mais bientôt leurs cellules épithéliales de revêtement se nécrosent, les plus superficielles d'abord, si bien que ces touffes finissent par être séparées les unes des autres par un intervalle; cet intervalle est comblé par du sang et les déchets de la nécrose, dans lesquels baignent les moignons conjonctivo-vasculaires, encore revêtus parfois de cellules vivantes disposées en une ou plusieurs couches. Ces cellules épithéliales néoplasiques, en proliférant, dans leur poussée de croissance, peut-être, par le mordant de leurs sécrétions, sont capables de détruire le tissu conjonctif sous-jacent, d'arriver au contact des vaisseaux, qu'elles rongent parfois, et viennent ainsi directement au contact du sang (obs. XVIII).

Notons que toutes ces formes d'épithéliomas dendritiques

(obs. XIV) peuvent se combiner à celles du groupe précédent sur une même coupe et devenir aussi envahissantes (obs. XIII, XVII).

III. — Épithéliomas à cellules dissociées.

Ici les cellules néoplasiques constituent un massif où les éléments ont perdu toute orientation. Ces éléments sont généralement de gros volume, grâce à la fusion de plusieurs d'entre eux; souvent apparaissent des cellules géantes ou des cellules à caractère plasmodial. Ces diverses cellules se divisent surtout par amitose et le noyau se divise plus vite que le protoplasme, d'où ces figures particulières de cellules semblant multinucléées (obs. XIV).

IV. — Épithéliomas métatypiques.

Conformément à la classification générale de toutes les tumeurs, qu'adopte Ménétrier et qui s'adapte très bien ici, nous donnons à ces épithéliomas une place intermédiaire entre les épithéliomas typiques et atypiques. La systématisation des cellules dans ces épithéliomas peut rappeler l'une ou l'autre des formes que nous avons précédemment décrites, mais ici ces éléments néoplasiques ont une morphologie particulière qu'on ne trouve pas dans la mamelle normale. Ce sont :

Les *épithéliomas parvimenteux à épines de Shultze*.

Les *épithéliomas à cellules claires vacuolisées*. Peu viables (obs. XV, XVII).

Les *épithéliomas à petites cellules cubiques chromophiles*.

Les *épithéliomas à cellules polymorphes*.

Les *épithéliomas mégacellulaires* (obs. XIX).

V. — Epithéliomas sécrétants.

Il est un caractère, considéré par Delbet dans le diagnostic et le pronostic des tumeurs du sein, tiré de la nature purement physiologique des éléments, caractère applicable à n'importe quelle classe ou variété morphologique que nous venons de décrire, et qui est la fonction sécrétoire. Cette classe, basée sur les propriétés histo-physiologiques des cellules cancéreuses, ne se superpose à aucune de celles que nous avons établies.

Parmi les sécrétions que l'on sait actuellement mettre en évidence par des colorations appropriées, il en est de deux sortes :

Les unes se teignent par les réactifs ordinaires et prennent une coloration analogue à celle du cytoplasme. On peut supposer, dit Delbet, qu'elles sont de *nature albumineuse*; elles s'accumulent au pôle apical de la cellule, puis passent dans la cavité sécrétoire, ou dans le stroma, ou à la fois dans les deux;

Les autres, les plus fréquentes, sont mises en évidence par les réactions de la mucine, et en particulier par le mucicarmin; elles sont de *nature muqueuse*. Cette sécrétion est élaborée dans la cellule, où elle demeure parfois, tantôt à l'état diffus (obs. XIV), tantôt sous forme de boules, d'enclaves diverses. Dans certains cancers, cette substance mucineuse est excrétée et, dans ce cas, l'excrétion est tantôt exocrine, et passe tout entière dans les cavités excrétoires de formes diverses que nous avons signalées précédemment (obs. XIII), tantôt endocrine, et le mucus se repand, déborde du côté du stroma, qui est dissocié par de larges flaqes de mucine où se trouvent des îlots de cellules néoplasiques baignant dans la substance sécrétée : c'est « l'épithélioma endocrinien muqueux », vulgairement appelé « cancer colloïde ». Parfois le mucus est excrété entre les boyaux de cellules cancéreuses et le stroma, qui leur sert de gaine : c'est la disposition « cylindromateuse » de Masson.

Dans d'autres cancers, enfin, il n'y a pas d'accumulation de mucus sous forme de lacs dans le stroma, mais il imbibe tellement ce stroma que les fibrilles conjonctives elles-mêmes se colorent en rose par la mucicarmin.

L'excrétion du mucus est souvent exocrine et envahit en même temps le stroma : c'est une forme mixte des deux derniers types précédents (obs. XVII), indiquant une double polarité sécrétoire de la cellule cancéreuse.

Parfois la coloration produite par le mucicarmin n'est point d'un rouge franc; elle apparaît rouge jaunâtre ou quelquefois très pâle, ceci correspondant sans doute à un mucus non arrivé encore à un stade défini ou bien mêlé à d'autres substances telles que des substances albumineuses.

Ces épithéliomas sécrétants offrirait un intérêt particulier au point de vue du pronostic, au moins en ce qui concerne les formes franchement sécrétantes, comme le pense Delbet. Hormis les cas de cancers hémophiles, il estime même qu'avec des allures cliniques et histologiques malignes ces tumeurs sont en réalité bénignes et, malgré des délabrements locaux considérables parfois, ne présentent jamais de récurrence après l'opération. Il ne faudrait pas prendre, d'après M. le Professeur Sabrazès, au pied de la lettre une conclusion ferme à cet égard.

EPITHELIOMAS ATYPIQUES

Décrit autrefois par Virchow sous le nom de « carcinome », l'épithélioma atypique représentait autrefois les deux tiers des cas de tumeurs du sein, d'après Ménétrier. M. le Professeur Sabrazès estime que depuis qu'on se place dans des conditions rigoureuses d'examen histologique, ces formes à cellules polymorphes, indifférenciées, qui résultaient de mal-façons dans la technique, sont devenues moins communes. L'épithélioma atypique a pour caractère essentiel d'être constitué par des bourgeons et des tractus de cellules polymorphes; ces bourgeons cellulaires pleins, réguliers ou dissociés, de faible diamètre, ramifiés au sein d'une charpente conjonctive d'abondance et de constitution variables contribuent à former des tumeurs dites alvéolaires. Ici les cellules n'auraient plus aucune orientation sécrétoire; elles sont entassées les unes contre les autres; elles ont, dans certains cas, perdu tout caractère commun avec les cellules du type glandulaire qui leur ont donné naissance; de volume très différent, elles sont arrondies quand elles sont isolées, polygonales par pression réciproque lorsqu'elles s'accumulent; leur noyau, très variable en grandeur et en forme, peut être multiple ou atteindre des dimensions monstrueuses.

Il ne faudrait pas croire qu'il existe une limite nette entre ces épithéliomas atypiques et ceux que nous avons précédemment étudiés, et bien souvent, sur une même coupe, on peut très bien noter l'association de l'une et de l'autre forme avec toutes les transitions possibles. L'épithélioma glanduliforme en évolution squirrheuse que nous signalions plus haut, est un des modes de passage le plus fréquemment observés.

Suivant le développement réciproque des cellules néoplasiques et du stroma conjonctif, les épithéliomas atypiques se présentent sous deux formes différentes :

I. — Carcinomes encéphaloïdes.

Ce sont des tumeurs d'apparence molle, bosselée, rappelant celle du tissu cérébral, d'où leur nom.

La peau qui les recouvre est sillonnée par des veines volumineuses; elle est injectée, amincie, distendue et s'ulcère rapidement en donnant issue à des bourgeons néoplasiques fongueux, violacés ou rougeâtres et saignants. Ces tumeurs ont une marche envahissante et se généralisent souvent. Parfois l'évolution est rapide, aiguë même, avec des phénomènes locaux d'apparence inflammatoire; on a donné à cette forme clinique le nom de *mastite carcinomateuse*.

Sur la coupe, la tumeur se présente sous l'aspect d'un tissu blanchâtre, riche en suc et très vasculaire. Tous ces caractères cliniques et macroscopiques sont liés à la pauvreté de l'élément fibreux et à la prédominance des cellules épithéliales.

Celles-ci sont entassées en cordons plus ou moins larges, anastomosés. Dans le stroma, des vaisseaux à parois fragiles abondent, soutenus par de minces parois conjonctives. Les grosses travées sont semées de foyers nécrotiques, parfois confluent, fluides. Il est des territoires où les cellules encore vivantes n'existent qu'autour des vaisseaux. Les hémorragies interstitielles peuvent encore accentuer les phénomènes de dégénérescence qui finissent par donner un aspect multi-cavitaire, pseudo-kystique, à la tumeur.

Dans ces cordons, les cellules épithéliales sont tout à fait indifférenciées, polymorphes : c'est dans ces tumeurs que l'on observe les plus profondes atypies et les plus grandes monstruosité cellulaires. Certaines de ces cellules sont petites, régulières; leur protoplasme est homogène, faiblement basophile; leur noyau est assez finement structuré; elles rappel-

lent plus ou moins vaguement, par leurs dimensions et leurs propriétés, les cellules des conduits excréteurs et des alvéoles ou culs-de-sac. A côté d'elles, on en trouve d'autres très volumineuses, dont le cytoplasme est chargé de fines granulations acidophiles, ou bien vacuolisé, ou clair et comme aqueux. Enfin, il est des cellules qui offrent toutes les monstruosités possibles avec anomalies nucléaires, noyaux hypertrophiques, hyperchromatiques, nucléoles géants, mitoses anormales.

Quant au stroma conjonctif, nous avons déjà dit qu'il était grêle, de nature jeune, riche en cellules. Il est disposé en fines travées limitant les alvéoles où sont contenus les éléments cancéreux; comme ces cellules néoplasiques, il baigne dans un suc plasmatique que celles-ci contribuent à élaborer; ce suc résulte, en grande partie, d'une véritable fonte par cytolysé des éléments de la tumeur.

II. — Carcinomes squirrheux.

Nous sommes ici en présence d'une tumeur qui, cliniquement et anatomiquement, offre des caractères tout opposés. Cette tumeur à évolution lente, durant parfois des années, dépasse rarement la grosseur d'une mandarine; elle est de consistance dure; la peau qui la recouvre est ridée comme une peau d'orange, le mamelon se rétracte. Parfois le néoplasme diminue de volume et devient dur comme du bois : c'est le « *squirrhe atrophique* »; d'autres fois, au contraire, il envahit la peau déjà amincie et bientôt donne naissance à une ulcération que limitent des bords indurés : c'est le *squirrhe* dit *pustuleux*, plus exactement *pustuloïde*, de Velpeau. Un autre caractère clinique spécial à ce cancer, c'est l'absence de métastases précoces.

Sur la coupe, il apparaît sous la forme d'une masse blanchâtre, de consistance ferme, peu riche en suc. Plus rarement, on voit des travées fibreuses contenant de petits nodules épithéliomateux, et qui, s'irradiant à partir du mamelon et dis-

posées un peu comme les pattes d'un crabe, vont en divergeant sillonner toute la mamelle : ce sont les cancers dits « racémeux ». Ces aspects sont dus à la prédominance du stroma sur les cellules épithéliales, dont la prolifération est peu active.

Dans les carcinomes squirrheux, les cellules néoplasiques sont éparses dans les interstices du stroma, isolées ou disposées en files étroites, souvent rassemblées dans de grands alvéoles, sans adhérer à leur paroi, parfois en amas centrés par des vésicules adipeux. Ces cellules sont atypiques et de taille variable, quelquefois grandes, polymorphes ou claires, ordinairement petites, se multipliant de façon désordonnée; plus souvent grandes et petites cellules sont associées, mais elles atteignent rarement le grand polymorphisme des cellules du cancer encéphaloïde.

Quant au stroma, il ne cesse de proliférer, d'évoluer et d'élaborer du collagène; à tel point même que parfois, résorbant toute la graisse interlobaire sans y substituer une masse équivalente du tissu tumoral, la mamelle cancéreuse est rétractée par le squirrhe, c'est le « *squirrhe atrophique* » que nous mentionnions plus haut, donnant presque l'impression d'une induration inflammatoire à l'observateur non prévenu. Ce tissu conjonctif forme, sur la coupe, d'épaisses travées, laissant entre elles des interstices si étroits que l'élément parenchymateux semble parfois avoir disparu, ou bien se trouve tassé, comprimé et serait susceptible d'être pris pour des cellules conjonctives. Cette « stroma-réaction » comporte ordinairement une abondante hypergénèse de fibres élastiques, surtout autour des conduits excréteurs envahis par le néoplasme. Le stroma présente, en outre, une abondance variable de lymphocytes, de plasmocytes, de matzellen, même de cellules géantes. On y rencontre, à l'occasion, quelques polynucléaires neutrophiles.

Entre ces deux formes extrêmes et bien tranchées, on observe tous les intermédiaires, de sorte qu'on ne saurait la plupart du temps ranger les tumeurs mammaires dans la catégorie des « encéphaloïdes » ou des « squirrhes ». Le plus

souvent, les cancers mammaires sont consistants — moyennement riches en stroma — et succulents — moyennement riches en cellules épithéliales. D'autres sont durs en certains points, mous ailleurs. D'autre part, au point de vue cellulaire, l'encéphaloïde peut parfois montrer une différenciation glandulaire remarquable et le squirrhe, l'atypie la plus profonde, contrairement à ce que nous disions tout à l'heure. Pratiquement, un fait surtout mérite d'être retenu : c'est l'extension locale lente dans les squirrhes, l'envahissement rapide au contraire dans les cancers mous.

On signalait autrefois dans le groupe des cancers atypiques deux autres variétés : le « cancer hématode » et le « cancer muqueux ». Ce dernier se confond avec le type des épithéliomas sécrétants que nous avons précédemment décrits ; quant au cancer hématode, c'est l'équivalent du cancer hémophile de Delbet, c'est parfois aussi une variété de cancer encéphaloïde, remarquable par sa richesse en capillaires, notablement extasiés et très sujets à des diffusions hémorragiques laissant entre elles du pigment sanguin et des foyers de ramollissement. Nous n'en avons pas observé beaucoup de bien nets, tout au plus pourrions-nous en rapprocher un cas du type pseudo-acineux à cellules métatypiques (obs. XVI).

LES SARCOMES

Les sarcomes de la glande mammaire sont des tumeurs relativement rares (1 pour 10 épithéliomas, selon Cornil). Elles restent parfois limitées à une partie de la glande, mais plus souvent l'envahissent d'emblée, en totalité; elles deviennent vite énormes, repoussant au-devant d'elles les téguments qui apparaissent lisses et tendus, sillonnés par une circulation veineuse très développée. Ce sont des tumeurs bosselées au palper et de consistance mollassse; après un temps plus ou moins long, la tumeur rompt sa capsule et la peau, envahie par les cellules sarcomateuses, s'ulcère.

Leur surface de coupe a une coloration gris-blanchâtre, ou rougeâtre, un aspect lisse, à moins que la tumeur étant devenue très volumineuse, des îlots jaunes et opaques apparaissent, qui sont des parties en voie de dégénérescence; ultérieurement, ces îlots pourront se ramollir, laissant à leur place de petites cavités remplies d'un liquide plus ou moins trouble.

Ces sarcomes ont, tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomique, des caractères spéciaux qui les différencient nettement des néoplasies d'origine épithéliale. Ils ne peuvent pas donner de suc au raclage. Dans leur rapide évolution, ils restent longtemps mobiles sous la peau et sur les plans profonds. Ils ne se propagent pas aux ganglions de l'aisselle, mais s'ensemencent par voie sanguine, et font facilement des métastases dans les poumons, les viscères, les os, grâce à la présence, dans leur masse, de lacs sanguins où tombent les cellules. On ne voit pas de tissu adipeux dans leur épaisseur, « le sarcome envahissant et détruisant ce tissu, au lieu que l'épithélioma voisine avec lui et s'en accommode volontiers ». (Cornil.)

Il est rare que l'on puisse observer des sarcomes de la glande mammaire sans hyperplasie concomitante de l'élément épithélial. Et, de même que l'on peut considérer les fibromes du sein comme des fibro-adénomes, dans lesquels le tissu conjonctif a pris le pas sur l'épithélioma, au point que celui-ci disparaît presque totalement, ou tout au moins ne contribue pas sensiblement à l'accroître, de même la tumeur appelée sarcome est plus exactement un *adéno-sarcome*. Ces adéno-sarcomes sont-ils des adéno-fibromes dans lesquels le stroma a subi une dégénérescence sarcomateuse? Nous signalions déjà cette éventualité au chapitre des adénomes, et parfois le diagnostic histologique délicat de certains adéno-sarcomes, au début, avec les fibro-adénomes, ne s'appuie que sur la présence de quelques anomalies nucléaires et protoplasmiques des fibroblastes. Mais il est tout aussi possible que la tumeur sarcomateuse initiale suscite secondairement l'hyperplasie épithéliale. En tout cas, nous constatons que ces tumeurs existent et nous ne faisons que les décrire.

Le sarcome peut encore se présenter sous une autre forme : l'*épithélio-sarcome*, que l'on peut aussi considérer comme procédant des fibro-adénomes, à l'image de la précédente.

Nous voyons donc que les sarcomes de la glande mammaire se présentent généralement, pour ne pas dire toujours, sous la forme de tumeurs mixtes, se rattachant, par certains caractères de leur structure et de leur évolution, aux tumeurs que nous connaissons déjà; mais, elles eussent surchargé nos exposés et forment en somme un groupe assez cohérent; le caractère sarcomateux en fait l'unité et cela peut faire l'objet d'un chapitre particulier.

I. — Adéno-sarcome.

Ce sont des tumeurs à structure générale de fibro-adénome et dont le tissu conjonctif, particulièrement riche en cellules, rappelle la texture du sarcome fuso-cellulaire.

Les éléments épithéliaux accusent une prolifération rapide sous forme tubuleuse et conservent le caractère typique relatif

des épithéliums adénomateux et de leur groupement. Cependant, sous la poussée du tissu néoplasique, la limitante des canaux excréteurs et des acini est plus ou moins bouleversée, parfois même détruite par endroit; le tissu sarcomateux peut envahir les culs-de-sac glandulaires et végéter dans leur cavité, réalisant des états papillaires (Obs. XX).

Le stroma est celui d'un sarcome, habituellement fuso-cellulaire, constitué par des cellules fusiformes disposées en semis, traînées et faisceaux d'épaisseur inégale et disposés en tous sens, selon l'incidence de la coupe. Parfois, ils sont séparés les uns des autres par une quantité variable de substance fondamentale nettement fibrillaire (obs. XXI) : c'est le « fibro-sarcome » ou « sarcome fibroblastique ». Ménétrier l'appelle « sarcome typique » par opposition au sarcome fuso-cellulaire pur, qu'il qualifie d'atypique. Ces faisceaux sarcomateux sont souvent orientés parallèlement aux vaisseaux, généralement nombreux, représentés, en majeure partie, par des capillaires néoformés. Ces vaisseaux ont une paroi à peine indiquée, réduite à un endothélium incomplet, ou même dépourvue d'endothélium, véritables lacs sanguins. Les éléments de ce sarcome sont étirés, çà et là, en fuseau, représentant des fibroblastes plus ou moins adultes, à noyaux allongés, de grandeur variable et de forme plus ou moins typique. On en trouve parfois de monstrueux, de gigantesques; il y a des formes à noyau bourgeonnant, à noyaux multiples; on trouve des mitoses asymétriques, pluripolaires, désordonnées, hypo ou hyperchromatiques; on rencontre parfois aussi des cellules géantes à noyaux multiples rappelant les myéloplaxes.

La malignité de ces tumeurs est grande, mais de degré variable. Le sarcome à grandes cellules polymorphes est plus malin que le sarcome fasciculé à cellules grêles.

II. — Epithélio-sarcome.

Dans cette tumeur mixte, du reste très rare, épithélium et tissu mésodermique évoluent conjointement, sous la forme d'un épithélioma conjugué à un sarcome.

L'épithélioma est l'un de ceux que nous avons décrits comme typiques ou comme atypiques. Ces formes peuvent être isolées ou combinées..

Quant au sarcome, il est soit purement conjonctif, soit complexe, à éléments cartilagineux, osseux et même ostéo-blastiques. Ce dernier procède plutôt des tumeurs d'origine dysembryoplasique; il s'agirait là d'inclusions de tissu, ayant partiellement le potentiel du tissu formateur de la cage thoracique, pour Lecène. On a invoqué aussi l'inclusion de reliquats embryonnaires dermo-épidermique (Nadal). Le sarcome peut présenter l'aspect que nous décrivions dans les adénosarcomes, mais généralement il est plus polymorphe : aux éléments fusiformes variables en volume et irréguliers, se surajoutent des éléments plus jeunes, arrondis, du type globocellulaire; ces cellules peuvent se montrer parfois binucléées, à noyaux clairs vésiculeux, ronds ou ovalaires, avec un ou plusieurs nucléoles très nets. Tous ces éléments sont inclus dans les mailles d'un stroma à trabécules minces, entrecoupé de cellules étoilées ou fusiformes et de capillaires néoformés ou de lacs sanguins. Le tout peut baigner dans une substance mucoïde amorphe ou granuleuse à réactions de mucus plus ou moins poussées selon l'évolution myxomateuse plus ou moins marquée du stroma. Quelquefois, en effet, il s'agit plutôt d'un « myxo-sarcome », plus riche en éléments cellulaires que le myxome; le tissu muqueux se présente sous forme d'îlots flanqués de masses compactes constituées par des cellules arrondies ou fusiformes suivant la nature du sarcome, globocellulaire ou fusocellulaire, cellules qui, à la périphérie des îlots, émettent des prolongements et s'entourent d'une substance amorphe muqueuse qui dissocie les fibrilles du tissu conjonctif restant : c'est le type métatypique myxomateux, troisième variété de sarcome que distingue Ménétrier.

MALADIE DE PAGET DU MAMELON

Dans la classification anatomo-pathologique des cancers du sein, quelle place donner à la maladie de Paget? Il a paru sur ce sujet de nombreux travaux, les uns lui attribuant une origine cutanée, les autres, une origine glandulaire. Grâce à la présence toujours observée pratiquement sur les pièces opératoires de lésions atteignant à la fois l'épiderme et la glande, nous avons jugé utile de lui réserver une place spéciale dans notre classification.

Au point de vue clinique, la maladie de Paget apparaît comme une affection chronique débutant par le mamelon, s'étendant ensuite à l'aréole et aux téguments voisins. Elle est caractérisée par l'évolution d'une plaque érythémato-squameuse extensive, à contours polycycliques ou arrondis, suintante, présentant un état granuleux coupé d'ulcérations et d'exulcérations, et aboutissant à la rétraction du mamelon. Ces lésions peuvent persister indéfiniment, mais généralement elles aboutissent, soit après des années, soit au bout de quelques mois seulement, à un épithélioma, qui est considéré par bien des auteurs comme malpighien; le pronostic est donc sévère. La maladie de Paget se développe surtout chez les femmes ayant dépassé 40 ans; elle serait plus fréquente en Amérique et Angleterre qu'en France; elle atteint plus souvent le sein droit que le gauche.

Histologiquement, comment se présentent ces lésions? Wickmann, élève de Darier, les décrivait ainsi :

« L'épiderme est épaissi, le corps muqueux de Malpighi, hypertrophié, contient des éléments anormaux improprement appelés « corpuscules de Paget », lequel ne les avait point

remarqués. Le derme présente une infiltration plasmatique considérable, ses vaisseaux sont dilatés et enflammés; les follicules pileux et les glandes sébacées y ont souvent disparu. Au-dessous, les canaux galactophores, dilatés, contiennent des cellules épithéliales métatypiques et sont enserrés dans un tissu conjonctif enflammé, souvent sclérosé, d'où la rétraction du mamelon..»

Que sont ces « corpuscules de Paget » dans l'épiderme? Darier émit autrefois l'hypothèse qu'il s'agissait de coccidies; il faisait de la maladie de Paget une psorospermose, conception que développa L. Wickmann dans sa thèse, en 1890. Mais Fabre-Domergue, en 1898, puis Borrel en 1908, démontrèrent leur erreur; il s'agissait, pour eux, d'une dégénérescence cellulaire et nucléaire, de phénomènes de caryolyse. Masson décrit ainsi la cellule de Paget : « c'est une cellule de volume variable; à cytoplasme clair, à noyau hyperchromatique, grossièrement nucléolé; elle ne possède pas de filaments d'union; elle est indépendante du complexe épithélial qu'elle habite et où elle semble s'être creusé une logette. »

Au point de vue anatomo-pathologique, la maladie de Paget évolue et ses lésions sont plus avancées qu'on pourrait le croire. L'histologiste, à l'examen de la pièce opératoire, y décèle le plus souvent la coexistence d'un épithélioma d'aspect grossièrement malpighien et d'un épithélioma profond d'origine glandulaire, typique ou atypique. L'origine de ce dernier est-elle primitive ou secondaire? Ou bien y a-t-il coexistence simplement des deux épithéliomas? C'est là l'origine de toutes les discussions que nous allons exposer au sujet de la pathogénie de la maladie de Paget.

En 1874, Sir James Paget signale, le premier, le fait que certaines affections chroniques du mamelon et de l'aréole étaient souvent suivies de l'apparition d'un squirrhe de la glande mammaire. A la suite de ce travail, des auteurs anglais et américains (Butlin, Thin, Duhring, Wile...) soutinrent l'entité clinique de cette maladie dite de Paget. En France, l'attention fut attirée sur elle par une analyse de Brocq, puis par les

cas de Vidal et de Hallopeau. Bientôt, en France et à l'étranger, parurent de nombreux mémoires sur ce sujet qui a donné lieu à des interprétations pathogéniques variées. Actuellement encore le débat semble rebondir.

D'après Darier, soutenu dans sa théorie par G. Thin (1884), Jacobéus, Ribbert, Kyrle et Cornil, la maladie de Paget est une maladie autonome caractérisée par ses lésions eczématiformes; c'est une pure coïncidence que l'existence d'un cancer profond. Darier place la maladie de Paget dans le groupe des « *Dyskeratoses* » à côté de la dermatose précancéreuse de Bowen, les considérant l'une et l'autre comme des stades pré-épithéliomateux. Ces deux affections, selon l'auteur, doivent être rapprochées des *nævi* cellulaires : ce sont des dysembryomes; toutes trois donnent naissance à des cancers qui ont, non seulement, une structure très analogue et un mode de développement à peu près pareil, mais encore une évolution clinique presque identique.

James Paget avait pensé qu'il y avait lésion cutanée d'abord, puis carcinome secondaire, mais, en raison de la fréquence de ce dernier, soupçonnait déjà un rapport étroit entre les deux lésions. Jonas, en 1910, soutint même que les cellules néoplasiques du cancer profond évoluent, de la profondeur vers la superficie, causant, au niveau du tégument, des modifications eczématiformes. Ch. Masson, après avoir épousé d'abord l'opinion de Darier, disant que la maladie de Paget était de nature purement épidermique, reprend, avec Pautrier, la « théorie épidermotrope » de Jonas, que Ch. Simard, son élève, vient d'exposer, cette année, à la suite d'une étude remarquable. Pour ces examens, il pratiqua des coupes en séries sur des cas diagnostiqués cliniquement maladie de Paget, dans lesquels l'examen microscopique révélait un épithélioma sous-jacent; puis des cas de cancer du sein évidents, envahissant l'épiderme. Dans la première série de cas, Ch. Simard décrit les cellules dites de Paget : « Elles apparaissent plus pâles, comme relativement plus volumineuses que les cellules épidermiques voisines; près de la couche basi-

laire, en particulier, elles forment des thèques que Darier comparait à des thèques de nævi pigmentaires. Elles sont de forme variable, rondes, ovales ou allongées, quelquefois monstrueuses; leur noyau est tantôt petit, tantôt gros et hyperchromatique, présentant des mitoses typiques ou atypiques. Elles donnent l'impression d'être mobiles, par mouvements amiboïdes. Elles diffèrent des cellules de Malpighi par l'absence de filaments d'union et par leurs caractères de cellules cancéreuses. » Tous ces cas diagnostiqués maladie de Paget étaient, en réalité, des épithéliomas de la glande et Ch. Simard remarque, en outre, que dans la lumière du canal galactophore envahi ou la circonscrivant, on trouvait des cellules semblables à celles qu'il vient de décrire.

Dans le deuxième groupe de cas, cancers avec envahissement de l'épiderme, l'auteur suit très bien l'épidermotropisme des cellules cancéreuses devenues intraépidermiques; elles ont une disposition attestant leur mobilité; la basale de l'épiderme est, pour ainsi dire, disloquée, les cellules cancéreuses proliférant et s'insinuant vers l'épiderme. Les coupes en série rendent compte de cette montée cancéreuse, le long d'un canal galactophore d'abord, puis, après effraction de la basale, au milieu de l'épiderme, où la cellule s'isole, se gonfle, prenant l'aspect de cellules de Paget. Parfois, au contraire, à ce niveau elles restent groupées en amas bordés de nombreux mélanoblastes, réalisant l'aspect des thèques des nævi pigmentaires.

Entre ces deux groupes de cas précédemment étudiés, il n'y a donc qu'une différence; elle est d'ordre purement clinique. A l'appui de sa thèse, Ch. Simard fit du reste sur des souris blanches des expériences remarquables, leur greffant des épithéliomas mammaires qu'il incisait de façon à les canaliser vers l'épiderme. Il obtint un épithélioma épidermotrope à cellules de Paget. « Ce qui montre, dit-il, que les cellules cancéreuses devenues intra-épidermiques, placées, par conséquent, dans des conditions de nutrition différentes, subissent dans leur métabolisme des transformations se traduisant dans leur morphologie par un aspect spécial. »

Pour Masson : maladie de Paget, cancer glandulaire du sein épidermotrope, sont histologiquement sans distinction.

Contre ces deux premières théories, il vient d'être publié de récentes objections (M. Massia et Rousset). Voici ce qu'elles opposent d'abord à la théorie de Darier. L'évolution clinique de l'affection ne ressemble pas à celle d'un *nævus*, même tardif; celui-ci, après une certaine extension, s'arrête dans son évolution. Cette théorie, d'autre part, n'explique pas la présence de cellules *dyskératosiques*, ni la raison pour laquelle la propagation du cancer de la peau à la profondeur emprunte les canaux galactophores au lieu des vaisseaux lymphatiques, ainsi qu'elle le fait dans les autres formes du cancer.

Contre la théorie de Ch. Simard, leurs objections sont que, dans bien des cas, il n'y a pas de cancer sous-jacent et que, dans certains cas, jamais aucun cancer n'apparaît. D'autre part, la généralisation fréquente des cancers du sein ou d'autres organes à la peau ne donnent ni aspect clinique ni lésion anatomique de la maladie de Paget. En outre, l'histologie pathologique ne révèle jamais de cellules cancéreuses émigrant entre l'épiderme et la tumeur profonde. Pour cette mobilité obligatoire des cellules cancéreuses qu'implique la théorie, celle-ci n'apporte du reste aucun élément convaincant. Enfin et surtout, il existe dans les seins normaux des figures *dyskératosiques* analogues à celles que décrit Ch. Simard.

Faut-il alors s'arrêter à la théorie de M. Cailliau? D'après lui, la maladie de Paget serait un cancer de la peau au début, se propageant ensuite dans la profondeur, mais son évolution est tout à fait particulière, différente de celle des cancers que nous connaissons. Pour l'expliquer, on peut admettre que le cancer parcourt deux cycles dans son évolution:

- 1° Stade de cancérisation cellulaire : la cellule atypique cancérisée reste stérile, quiescente;
- 2° Stade de cancérisation tissulaire, avec phénomène de mitose dans les cellules entraînant la prolifération envahissante du carcinome.

Darier juge cette interprétation une vue de l'esprit très séduisante, mais qui n'explique nullement pourquoi des altérations cellulaires si spéciales et pourquoi la disposition si particulière de ces cellules.

Aussi M. Massia et Rousset s'arrêtent-ils à une explication qui semble plus simple et plus naturelle : « La maladie de Paget est une affection cancéreuse née dans le mamelon, se propageant à la fois à la peau et dans la profondeur; ce cancer a un type spécial, car il débute dans une région normalement dyskératosique. » N'ont-ils pas, en effet, constaté dans l'épiderme du mamelon, en dehors de toute lésion clinique, chez la femme âgée, plusieurs points de tissu épithélial abondamment pourvus en cellules dyskératosiques? On peut donc admettre que la tumeur est d'abord intramamelonnaire, naissant au niveau de l'abouchement du canal d'une glande sébacée dans un canal galactophore, s'étendant ensuite dans les deux sens : la peau et la glande.

Ce n'est là qu'une hypothèse, à leur avis, mais elle expliquerait tous les faits constatés. Cette hypothèse, se rapprochant de celle de Pautrier et de Masson, n'en diffère que par le point de départ du cancer et sur la signification des cellules de Paget. Pour être confirmée, il suffit de savoir si les cellules cancéreuses intraépidermiques de Ch. Simard et les cellules dyskératosiques qu'ils trouvent à l'état normal dans le mamelon sont identiques. Une étude cytologique plus approfondie est susceptible de donner la clé du problème.

Quoi qu'il en soit, voici ce que nous pensons, M. le Professeur Sabrazès et nous, de ce qu'on appelle « maladie de Paget », et qui s'applique, selon toutes probabilités, à des cas dissemblables.

Nous ne doutons pas qu'il existe des modifications du mamelon étiquetées « maladie de Paget » et qui sont dues à la propagation d'un cancer profond glandulaire, soit que celui-ci se propage le long des canaux galactophores en décollant le revêtement, soit qu'il ait entraîné une cancérisation des cellules tout le long de ces conduits. Les éléments néoplasiques

par voie directe (canaux galactophores) et aussi par voie lymphatique, arrivant dans le derme et les papilles du mamelon sont susceptibles de le Cancériser sous forme de nids dermiques et intraépidermiques. Les cas de Masson et de ses élèves rentrent dans cette catégorie. Dans un cas du Professeur Guyot qualifié de « maladie de Paget », M. le Professeur Sabrazès a du reste constaté lui-même la présence d'un cancer profond glandulaire envahissant la région tégumentaire le long et autour des canaux galactophores.

D'autre part, comme dans l'étude de la pièce qui nous a été adressée par le Professeur agrégé Jeanneney (obs. XXII), pièce relative à des modifications bilatérales du mamelon qualifiées d'eczéma chronique et de maladie de Paget, deux particularités sont constatées : d'une part, des lésions d'eczématisation du mamelon (hyperkératose, vacuolisation de certaines de ses cellules avec perte de leurs prolongements épineux, œdème des papilles avec stase lymphatique, papilles allongées, çà et là hypercytose); d'autre part, une adénomatosose kystique à productions dendritiques limitées et à tendance épithéliomateuse discrète à partir de l'adénomatosose dendritique. Cette adénomatosose était attribuée, dans le cas particulier, à un traumatisme remontant à trois mois. Dans ce cas, pas de Cancérisation sous-épidermique ni épidermique, mais adénomatosose des points d'abouchement des canaux galactophores au mamelon dans leur traversée épidermique.

Une troisième éventualité serait la suivante : l'eczéma chronique du mamelon serait susceptible, là comme ailleurs, par la répétition des irritations locales, de déterminer des stades précancéreux et Cancéreux du revêtement épidermique aboutissant à des épithéliomas spino-cellulaires ou baso-cellulaires, et, d'autre part, pourrait entraîner des réactions adénomateuses. Dans les extrémités terminales des conduits glandulaires de la région, l'irritation suscitée par l'eczéma chronique entraînerait de l'adénomatosose, qui pourrait avoir sa répercussion en profondeur sur les conduits et les culs-de-sac de la glande, et peut-être, c'est là une hypothèse, une adéno-

matose ainsi provoquée pourrait amorcer, comme beaucoup d'adénomatoses, un épithélioma, lequel, finalement, serait, en retour, capable de devenir épidermotrope. On nous dira que ce sont ici des vues théoriques; ce sont, en tout cas, des hypothèses pouvant servir de fil conducteur quand on étudie la maladie de Paget.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

Obs. clin. : Dr Lacouture. — Homme de 52 ans, s'étant aperçu, il y a deux mois, d'une tumeur dans le sein droit. Pas de ganglions.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Ilots de fibromatose que centre un conduit excréteur, ilots arrondis avec quelques expansions fibreuses de la périphérie, se rattachant parfois à celles d'un îlot voisin. Les canaux excréteurs se présentent sous deux coupes, qui peuvent représenter des ramifications. Chaque îlot est circonscrit par une atmosphère de tissu adipeux. Les cellules sont cubiques, polystratifiées. Dans la lumière de ces tubes, on remarque la présence de résidus de cellules et d'exsudats albumineux. Les cellules myo-épithéliales prolifèrent et essaient, parfois en éventail, dans le stroma. Il s'agit, en somme, d'un fibrolipo-adénome, l'adénome y étant polystratifié.

OBSERVATION II.

Obs. clin. : Prof. agrégé Papin. — Homme de 55 ans présentant à la suite d'un traumatisme remontant à trois mois, une tumeur du sein du volume d'une amande.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Fibro-adénome kystique, dans lequel les kystes sont enserrés par du tissu fibreux sclérosé, plongeant dans une atmosphère adipeuse parcourue par des tractus fibreux; ces kystes sont visibles à l'œil nu, ils sont du volume d'une tête d'épingle; leur revêtement épithélial

est sinueux, polystratifié, à cellules cubiques; quelques-uns montrent des végétations dendritiques; ils contiennent une substance grumeleuse albumineuse. En un point il existe un tube dont l'adénomatose est plus poussée; sa lumière est réduite à une simple fente, ses cellules de revêtement débordent à la périphérie et essaient dans le tissu conjonctif voisin. On note une légère réaction lymphocytaire autour des vaisseaux. Dans la profondeur de la tumeur, la réaction fibroblastique est particulièrement marquée, la coloration à l'hématocylene au fer Van Gieson montre un collagène généralement moins dense au pourtour immédiat des kystes; les cellules myo-épithéliales prolifèrent et sont souvent essayées dans le stroma, masquant la limitante. Il existe dans cette préparation une sorte de tendance aréolaire de certains kystes rappelant, *mutatis mutandis*, l'angiome caverneux par rapport à l'angiome simple. Les kystes communiquent entre eux, séparés par des cloisons incomplètes, parfois par de simples ponts de cellules. Il s'agit d'une adénomatose du tissu glandulaire excréteur et de ses cellules myo-épithéliales.

OBSERVATION III.

Obs. clin. : Prof. Bégouin. — Tumeur du sein chez un homme de 59 ans.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Fibro-adenome procédant par petits foyers et dont le tissu conjonctif est en activité fibroblastique en divers points; la prolifération des fibroblastes est intense sans confiner pourtant à une sarcomatose; ces cellules conjonctives sont assez polymorphes, mais, le plus souvent, en fuseaux, et baignent dans un collagène fibrillaire discret. Les tubes excréteurs de petit ou de moyen volume sont remplis de cellules cubo-cylindriques; les cellules myo-épithéliales elles-mêmes sont disposées en deux ou trois couches et s'essaient au delà des limitantes qui sont difficilement, reconnaissables. Ces tubes présentent parfois des lumières cloisonnées par des cellules myo-épithéliales. Leur épithélium de revêtement présente quelques mitoses très nettes, dénotant une tendance précancéreuse suspecte.

Beaucoup de canaux galactophores sont kystiques; ces kystes ont le volume d'une tête d'épingle. Le tissu conjonctif est parfois très lâche; le précollagène et le collagène sont très denses en bien des zones semblant à première vue œdémateuses et infiltrées de quelques lymphocytes. Quelques canaux galactophores contiennent un exsudat hématique. La tumeur est voisine du mamelon, dont on trouve encore quelques fibres musculaires lisses; cette région contient un tissu cellulo-adipeux traversé par un tissu fibreux plus évolué, riche en fibroblaste.

OBSERVATION IV.

Obs. clin. : D^r Lefèvre. — Hypertrophie de la glande mammaire chez un homme de 43 ans, dont le début remonte à trois mois et qui est douloureuse depuis quelque temps. Le malade s'est aperçu depuis quelques jours d'un écoulement séreux par le mamelon.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Il s'agit d'une fibro-adénomatose; celle-ci est parfois discrète, d'autres fois présente des images papilliformes dans la lumière des tubes excréteurs, ébauchant le type dendritique. L'élément myo-épithélial est impliqué dans l'adénomatose. La fibromatose est parfois très accusée, montrant une prolifération notable des fibroblastes. Dans le tissu de sclérose, et comme envahis par lui, se trouvent des filets nerveux. Autour des kystes adénomateux, le tissu conjonctif est lâche, du type précollagène, tandis que plus loin l'évolution du collagène est plus avancée. Le mucicarmine ne révèle pas de muciparité. La polystratification des cellules de revêtement des tubes excréteurs (parfois 10 assises) et celle des cellules myo-épithéliales masquent le plus souvent la limitante de ces tubes, qui n'est plus reconnaissable. Il s'agit en somme d'une fibro-adénomatose diffuse en évolution papillomateuse.

OBSERVATION V.

Obs. clin. : Prof. Papin. — Tumeur du cadran supéro-externe du sein droit chez une femme de 23 ans, ayant débuté à l'occasion

d'une grossesse, il y a deux ans et demi, et ayant acquis assez rapidement le volume d'une noisette. Pas de modification au cours d'une deuxième grossesse. A l'examen, la tumeur est mobile, bien limitée. On porte le diagnostic clinique de galactocèle.

Ex. anat.-path. : Prof. Sabrazès et J. Montfort. — Fibro-adénome kystique dont les kystes assez volumineux sont remplis d'exsudats érythrophiles très condensés. Le tissu fibreux très développé présente une infiltration lymphocytaire considérable autour des culs-de-sac des conduits excréteurs, qui sont pour ainsi dire masqués par cette infiltration. La lumière des tubes contient un exsudat parfois mucineux, parfois prémucineux. Les cellules myo-épithéliales des canaux excréteurs sont souvent en prolifération et essaient dans le tissu conjonctif voisin, mélangées aux lymphocytes; la limitante n'est plus reconnaissable.

OBSERVATION VI.

Obs. clin. : Dr Chenut. — Femme de 62 ans, qui s'aperçoit depuis deux mois d'un suintement de sang et de pus au niveau du mamelon droit. Quinze jours après, elle remarque la présence d'une grosseur dans son sein. La malade ne souffre pas. A l'examen de la tumeur, la masse est indolore, du volume d'une petite mandarine, dure, filant vers l'aisselle, mobile sous la peau et sur les plans profonds; le mamelon laisse toujours suinter quelques gouttes. La malade n'est pas mariée; elle n'a jamais allaité. Avec quelques réserves, on porte le diagnostic clinique de mammite.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Adéno-fibrome à tendances malignes; stroma fibreux à collagène et pré-collagène abondants présentant de nombreuses infiltrations lymphocytaires, surtout au pourtour des éléments de la glande dissociés par le tissu de fibromatose. Ces éléments glandulaires sont considérablement modifiés : adénomatoses sous forme de bourgeons à cellules polyédriques, les unes vacuolisées, d'autres très étalées et comme en métaplasie épidermoïde. Les cellules myo-épithéliales sont désorientées et parfois en hyperplasies. Les limitantes sont effon-

drées en quelques points. On note la présence de mucine dans les culs-de-sac et les conduits excréteurs qui sont en bien des points kystiques. Très peu de mitoses; gigantisme nucléaire çà et là.

En résumé, fibromatose et adénomatose maligne, stade précancéreux à opérer au plus tôt.

OBSERVATION VII.

Obs. clin. : Prof. Venot. — Il s'agit d'une malade de 47 ans présentant au niveau du sein gauche une tumeur maligne pour laquelle on fait l'opération de Willy-Meyer; on envoie la pièce opératoire au laboratoire en vue d'un examen anatomo-pathologique. A l'intervention, on trouva près du mamelon une cavité remplie de sang noirâtre; pour l'examen histologique, le prélèvement est fait à ce niveau. La malade présentait, d'autre part, au niveau du sein droit, une petite tumeur indurée dans l'hémisphère supérieur, pour laquelle on porta le diagnostic clinique de néo ou mammite. On y pratiqua une biopsie dont on fait également l'examen anatomo-pathologique.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — *Tumeur du sein droit* : Fibro-adénome microkystique circonscrit. Au tissu cellulo-adipeux s'est substitué dans le stroma un tissu conjonctif à fibrilles grêles mais denses. Les tubes adénomateux ont un revêtement unistratifié; les cellules myo-épithéliales sont plutôt raréfiées qu'hyperplasiées. Les kystes développés aux dépens des canaux excréteurs de moyen calibre et des canaux galactophores sont bordés d'un épithélium sous deux ou trois couches, présentant des crénelures et des cônes dans la lumière; ils contiennent un exsudat albumineux. En certains points, les petits canalicules excréteurs et les culs-de-sac présentent une adénomatose à polystratification sur plusieurs couches au point de remplir la lumière des tubes; le noyau de ces cellules est hyperchromatique et devient pycnotique en bien des points; les cellules ont une tendance à s'essaimer hors des limitantes. Le muci-carmin révèle la présence de mucus dans les kystes. Les préparations colorées à l'hématoxyline au fer Van Gieson

montrent dans le stroma un collagène adulte coloré en rouge vif et autour des éléments de la glande un tissu conjonctif très lâche.

Tumeur du sein gauche : Tumeur maligne de nature squirrheuse, procédant par petits foyers et très envahissante; dans le stroma il y a une réaction lymphocytaire très discrète en bien des points; en d'autres points, on note la présence de territoires œdémateux. La réaction conjonctive est minime par rapport à l'intensité de la prolifération épithéliale.

OBSERVATION VIII.

Obs. clin. : Dr Rabère. — Femme 48 ans s'étant aperçue il y a deux ans, au niveau du sein droit, de la présence d'une petite tumeur non douloureuse. A l'examen, cette tumeur est indurée, à limites incertaines, non adhérente à la peau ni aux plans profonds. Pas de ganglions; pas d'écoulement par le mamelon.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Il s'agit d'une fibro-adénomatose diffuse macrokystique. Les kystes sont les uns gros comme un pois, les autres gros comme des grains de mil, extraordinairement nombreux. Ils sont échelonnés tout le long de l'arbre glandulaire, au niveau des tubes et de leurs culs-de-sac. Dans ces kystes pénètrent des éperons de tissu conjonctif revêtus d'un épithélium cubique unistratifié, quelquefois polystratifié, réalisant des expansions dendritiques. En certains points, les cellules de revêtement sont du type indrosadénoïde laissant exsuder des gouttelettes qui se colorent par l'éosine. Le stroma présente certains territoires à caractères lipophagiques très nets, réalisant des foyers de cholestéatose. La coloration au muci-carmin révèle la présence dans les kystes d'un produit d'excrétion de nature mucineuse.

OBSERVATION IX.

Obs. clin. : Dr Charbonnel. — Il y a quinze jours, la malade, âgée de 35 ans, s'aperçoit d'une tumeur un peu douloureuse au niveau du sein droit. L'examen clinique révèle la présence d'une

tumeur de la grosseur d'un œuf de poule, dure; un peu douloureuse, bien encapsulée, sans adhérence à la peau ni aux plans profonds; le mamelon n'est pas rétracté, ne présente pas d'écoulement. On note la présence de quelques ganglions axillaires. On fait un Willy-Meyer et la malade est demeurée très bien guérie.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Fibro-adénome kystique en transformation maligne; on trouve tous les intermédiaires entre la fibro-adénomatose macrokystique et une évolution épithéliomateuse sous forme de fines travées ou sous forme d'adénomatose productive à polystratification débordant la limitante. Le contenu des kystes est en résorption lipophagique et donne les réactions de la mucine. Le tissu fibreux est très dense en bien des points et emprisonne des vésicules adipeuses. En somme, fibro-adénomatose kystique à foyers adénomateux polystratifiés faisant transition avec l'épithélioma squirrheux déjà très avancé.

OBSERVATION X.

Obs. clin. : Prof. Bégouin. — Femme présentant une tumeur dans les deux seins. Au niveau du sein droit la tumeur est apparue il y a sept mois sans raison apparente. A l'examen, la tumeur est rénitente en son centre avec prise inflammatoire de la peau, qui est rouge. A l'opération, on tombe sur une poche qui, excisée, laisse échapper un pus verdâtre. On envoie au laboratoire la paroi excisée. Le sein gauche présente une petite tumeur au-dessus du mamelon, dont la malade ne s'était pas aperçue et qui semble bien limitée, ayant les caractères d'un adéno-fibrome. La pièce opératoire a les caractères d'une tumeur plurilobée, avec des cavités renfermant un liquide puriforme verdâtre.

Ex. anat.-path. : J. Sabrazès et J. Montfort. — Le premier segment montre autour de l'inflammation caractérisée par la présence de lymphocytes, de nombreux macrophages et, par une réaction fibroblastique intense, il existe une fibro-adénomatose kystique où l'adénome est du type productif polystratifié et même parfois végétant dendritique; il n'y a pas d'évolution maligne.

Dans le deuxième segment, il s'agit d'un épithélioma procédant par travées, cordons, contenant des cavités remplies de mucus ou d'une substance voisine du mucus, révélées par le muci-carmin. A côté de la tumeur maligne, il existe une zone présentant de l'adénomatose à polystratification.

En somme, évolution maligne d'une fibro-adénomatose-macrokystique.

OBSERVATION XI.

Obs. clin. : D^r Charrier. — Femme de 57 ans ayant présenté sept ans auparavant une tumeur du sein droit dont on pratiqua l'ablation (Willy-Meyer. Elle est restée bien guérie. Depuis un mois, elle s'est aperçue, dans le sein gauche, de la présence d'une grosseur indolore, dure, fixée. Présence de ganglions axillaires.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Adénome dentritique et épithélioma intra-canaliculaire, mais déjà ensemencé au dehors. Il existe de la fibromatose, avec formations kystiques et infiltration lymphocytiqque et plasmocytiqque dans certaines régions de la glande.

OBSERVATION XII.

Obs. clin. : D^r Micheleau. — Femme de 56 ans, opérée autrefois d'un néo du sein gauche et présentant actuellement une tumeur du médiastin avec dyspnée, dysphagie et dysphonie. Pas d'autres métastases.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Dans la tumeur, on note la présence de cartilages bronchiques, que suit latéralement le néoplasme. Cette métastase du cancer du sein procède par grandes travées à petites cellules anatomosées. C'est un type d'épithélioma tubulé glandulaire, à cellules cubiques ou cylindriques par places.

OBSERVATION XIII.

Obs. clin. : Prof. Bégouin. — La malade, âgée de 72 ans, s'aperçoit, depuis quinze jours, de l'existence d'une petite tumeur dans le cadran supéro-externe du sein gauche, indolore, dure, encapsulée, aplatie d'avant en arrière, non adhérente au plan superficiel.

Ex. anat.-path. : Prof. Sabrazès et J. Montfort. — Epithélioma dendritique, qui prend une tournure envahissante, maligne. Les végétations sont extrêmement nombreuses, touffues, denses; leur épithélium de revêtement est cylindrique. Le muci-carmin révèle la présence de mucus dans les cavités. Dans le tissu interstitiel, on note la présence de cellules à cytoplasme finement alvéolaire, du type cellules à lipoïde de la glande mammaire. Des territoires entiers ont ce caractère xanthomatoïde.

OBSERVATION XIV.

Obs. clin. : D^r Charbonnel. — Tumeur du volume d'un œuf de pigeon dans le sein gauche, chez une femme de 68 ans. Elle est adhérente à la peau et un peu au plan pectoral. Le mamelon n'est pas rétracté, mais présente un écoulement roussâtre. Présence de ganglions axillaires.

Ex. anat.-path. : Prof. Sabrazès et J. Montfort. — Epithélioma cylindrique, procédant le plus souvent par tubes ayant un revêtement composé d'une ou deux assises de cellules et dont la cavité est remplie d'un produit de suppuration acidophile. Ailleurs, ces mêmes tubes sont pleins, mais leurs cellules présentent des noyaux géants, vésiculeux, clairs, pourvus d'énormes nucléoles et parsemés d'une poussière chromatinienne abondante. Ces cellules formant parfois des plasmodies isolés, la tumeur étant dès lors à cellules dissociées. Par endroits la tumeur prend encore un aspect vilieux, papillaire; les papilles sont minces et leur revêtement est constitué par plusieurs assises de hautes cellules cylindriques. Le muci-carmin révèle la présence de mucus inter et intra-cellulaire.

OBSERVATION XV.

Obs. clin. : Prof. Guyot. — Il s'agissait d'une femme de 64 ans. La tumeur se présentait, dans la pièce opératoire, sous la forme d'un noyau blanc, dur, du volume d'une prune, enchâssée dans le tissu cellulo-adipeux du sein.

Ex. anat.-path. : Prof Sabrazès et J. Montfort. — Tumeur enyahissante du type épithélioma diffus. La tumeur procède par tubes ou rubans de cellules cubiques ou cylindriques; ces traînées irrégulières limitent des espaces qui rappellent assez bien l'aspect de l'épithélium dit en dentelle. Les mitoses sont peu nombreuses. Dans le stroma, on relève une résorption du tissu adipeux, des territoires œdémateux çà et là et de la lymphocytose en foyers, dissociant les tubes épithéliomateux.

OBSERVATION XVI.

Obs. clin. : Dr Lefèvre. — Epithélioma du sein chez une femme de 30 ans. On apporte au laboratoire un noyau de la tumeur ayant macroscopiquement l'aspect d'un bloc néoplasique et un noyau rougeâtre intracanaliculaire.

Ex. anat.-path. : Prof. Sabrazès et J. Montfort. — *Premier noyau* : Epithélioma à petites cellules, procédant par travées, rognons et nappes, montrant beaucoup de géodes; ces formations en rognons sont en outre souvent orientées autour de vésicules adipeuses centrales. Le tissu conjonctif est très réduit et la coloration au muci-carmin y révèle la présence d'une sécrétion de nature albumino-muqueuse. Par endroits, les travées néoplasiques sont centrées sur des lacs sanguins, donnant l'impression d'un cancer hémophile. Les cellules de cette tumeur sont petites, polyédriques, quelques-unes ont la dimension d'un lymphocyte; leur noyau est hyperchromatique.

Deuxième noyau : L'aspect est identique, présentant des nappes de cellules néoplasiques, bordées par un tissu conjonctif grêle, discontinu, enserrant des territoires adipeux.

OBSERVATION XVII.

Obs. clin. : Prof. Guyot. — Tumeur du sein accompagnée de ganglions axillaires et diagnostiquée cliniquement épithélioma.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Il s'agit

d'un fragment d'un tissu complexe montrant tous les stades d'évolution d'une tumeur de la forme bénigne vers la forme maligne. En un point, l'image est celle d'un fibro-adénome simple, voisinant avec des cavités hérissées de villosités épithéliomateuses ayant les caractères de l'épithélioma dendritique intracanaliculaire. Plus loin, la tumeur procède par gros tubes pleins composés de cellules claires. Enfin, dans d'autres régions, il n'y a plus de vestiges glandulaires : les cellules sont disposées en îlots ou sont parfois isolées dans le stroma. Ce stroma est très fibreux, riche en fibroblastes, pauvre en cellules d'infiltration, si ce n'est autour des éléments à caractère adénomateux. Bref, il s'agit d'un adéno-épithélioma du type dendritique par endroits, mais évoluant vers la forme carcinomateuse franche.

OBSERVATION XVIII.

Obs. clin. : Prof. Bégouin. — Femme de 48 ans, présentant depuis quelques mois, au niveau du sein gauche, une tumeur douloureuse spontanément et à la pression, évoluant rapidement depuis trois mois environ. La malade a été opérée, il y a deux ans, d'un cancer encéphaloïde du sein droit. Actuellement, le sein gauche présente une grosse tumeur occupant le cadran inféro-externe; à son niveau, la peau est rouge et chaude, adhérente à la tumeur et parcourue par une circulation veineuse collatérale très nette. La tumeur n'est pas encapsulée, mais n'adhère pas au plan pectoral. On note la présence d'un ganglion axillaire droit. Une ponction de la tumeur permet de retirer un liquide sans microbes, contenant seulement des éléments cellulaires cytolyés. Cliniquement, on a l'impression d'une mastite suppurée ou d'un cancer encéphaloïde à marche rapide, présentant des points de dégénérescence pseudo-kystique; les caractères des ganglions axillaires font préférer cette hypothèse.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Epithélioma procédant par noyaux et nappes de petites cellules, séparés par des territoires où les cellules présentent des phénomènes de pycnose et de nécrobiose et envahi par des polynucléées; on a l'impression

d'un épithélioma du type nécrotique dans sa forme périthéliomateuse décrite par Delbet. Les cellules ont un cytoplasme granuleux et un noyau hyperchromatique; les mitoses sont peu nombreuses. Le stroma est assez grêle.

OBSERVATION XIX.

Obs. clin. : Prof. Chavannaz. — Tumeur du sein chez une femme de 37 ans, diagnostiquée cliniquement épithélioma.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Epithélioma se présentant sous formes de gros tubes pleins constitués par des cellules monstrueuses, polymorphes, plurinucléées, à noyau volumineux souvent en mitoses et contenant de gros nucléoles, la tumeur présente des zones de nécrose, çà et là. Le stroma est assez abondant, mais l'infiltration lymphocytaire est surtout notable. Il s'agit en résumé d'un épithélioma du sein à forme évolutive rapide.

OBSERVATION XX.

Obs. clin. : Prof. Bégouin. — Femme de 53 ans, présentant une tumeur du sein qui, depuis un an surtout, augmenta rapidement de volume jusqu'à atteindre le volume actuel d'une tête d'adulte. A l'examen, la glande est déformée en masse; la peau amincie, chaude au toucher, présentant une circulation veineuse collatérale assez abondante. On a l'impression d'une tumeur kystique encapsulée, non adhérente à la peau, ni au mamelon. On retire de la tumeur trois litres d'un liquide brunâtre. On porte le diagnostic clinique de sarcome.

Ex. anat.-path. : J. Sabrazès et J. Montfort. — Tumeur macrokystique dont un kyste a les dimensions d'un grain de raisin flétri; il est diverticulaire. Ces kystes ont un revêtement parfois unistratifié à cellules cubiques assez chromophiles, parfois polystratifié avec des ébauches dendritiques. Le stroma est en activité fibroblastique; parmi ces fibroblastes se trouvent de nombreuses petites cellules, entre lesquelles la coloration à l'hématoxyline au fer Van

Gieson révèle une réaction du collagène assez intense. Les anomalies nucléaires considérables relevées dans les cellules de ce stroma font porter le diagnostic de sarcome. Il s'agit le plus souvent d'un sarcome du type fuso-cellulaire, quelquefois d'un fibro-sarcome dans lequel les cellules néoplasiques sont disposées en nappes entrecoupées de tractus fibreux. En résumé, il s'agit d'un adéno-sarcome. On ne trouve pas de vaisseaux sans parois propres; par contre, il existe quelques lacs sanguins à parois incomplètes et contenant des thromboses.

OBSERVATION XXI.

Obs. clin. : Prof. Jeanneney. — Récidive malgré ablation large d'un adéno-fibrome du sein chez une femme de 30 ans.

Ex. anat.-path. : Prof. J. Sabrazès et J. Montfort. — Il s'agit d'une fibro-adénomatose macrokystique, présentant des productions papillaires dans quelques dilatations kystiques de canaux excréteurs de moyen calibre. Dans les formations papillomateuses elles-mêmes s'ébauchent des cavités devenant microkystiques. Il y a adénomatose du type à la fois papillaire et dendritique par endroit, le caractère dendritique étant surtout marqué. Le muci-carmin révèle la présence de mucus dans les cavités kystiques dilatées par la papillomatose. La coloration au trichrome montre autour des kystes du précollagène et plus loin du collagène coloré en bleu; les cellules myo-épithéliales sont plutôt raréfiées ou même absentes. En somme, la tendance à la malignité se caractérise par la forme dendritique de l'adénomatose.

OBSERVATION XXII.

Obs. clin. : Prof. Jeanneney. — Début de la maladie de Paget il y a 3 ans. Elle saigne un peu au contact depuis 6 mois. La malade âgée de 49 ans remarqua une masse dure à l'intérieur de son sein à l'occasion d'un petit traumatisme remontant à 3 mois.

Ex. anat.-path. : J. Sabrazès et J. Montfort. — Hyperkératose papillaire très marquée. Dans le derme, lymphocytose très apparente, zones d'œdème avec stase lymphatique dans les capillaires. On trouve dans bien des papilles des nids de cellules à l'état dissocié.

ayant perdu leur prolongement et leurs filaments d'union; elles prolifèrent : leurs noyaux juxtaposés ou chevauchants présentent parfois des mitoses; leur cytoplasme est étalé, vacuolisé. Ces nids de cellules en desmolyse peuvent se grouper en chapelet; elles sont parfois tassées en amas; ces groupements sont toujours contenus dans des sortes de logettes. Les canaux galactophores de la glande présentent des images d'adénome dendritique, proliférant par endroits, avec une tendance discrète à l'épithélioma, sans cependant qu'il s'agisse d'une tumeur maligne. La coloration au mucicarmin ne révèle pas de mucus dans l'épiderme; l'adénomatose profonde ne révèle pas non plus de muciparité bien franche. Les nids de cellules d'aspect particulier que nous relevions au niveau de l'épiderme sont-ils inclus dans le revêtement pavimenteux du mamelon ou plaqués contre lui? Si ce plaquage est évident en certains points, l'interprétation de leur disposition est le plus souvent difficile. Ces cellules plaquées contre le revêtement épidermique peuvent très bien être des cellules provenant de l'adénome; pourtant, nulle part on ne note de trait d'union. En résumé, il s'agit d'une adénomatose productive pré-épithéliomateuse avec hyperkératose papillaire en surface très marquée et dispositions dites pagétiques dans le revêtement.

CONCLUSIONS

Nous inspirant des traités récents de Ménétrier, Delbet, Roussy et des cours de la Faculté de notre Maître le Professeur Sabrazès, nous résumerions ainsi la classification des tumeurs du sein : Il existe des tumeurs bénignes et malignes du sein; ces tumeurs affectent séparément ou simultanément le stroma et la glande.

Les tumeurs bénignes qui semblent n'intéresser que le stroma ne sont en réalité jamais pures; elles s'accompagnent toujours de modifications épithéliales de nature bénigne. Aussi ne sont-elles en somme qu'une variété de tumeurs bénignes du parenchyme, où le stroma, de caractère variable, présente une part prépondérante dans la tumeur.

Les tumeurs bénignes nées surtout aux dépens du parenchyme sont les adénomes. Dans ces tumeurs, le stroma présente toujours, sauf les cas très rares qualifiés d'adénomes purs, une certaine réaction du stroma, beaucoup moins considérable, du reste, que dans les cas précédents. Pour cette raison, on les appelle des « fibro-adénomes »; si la tumeur est diffuse dans l'un des seins ou dans les deux, il s'agit de « fibro-adénomatose diffuse »; au contraire, si la tumeur présente l'aspect d'un ou plusieurs nodules bien limités dans la glande, il s'agit de « fibro-adénomes circonscrits ». La première de ces tumeurs peut d'ailleurs être à l'origine des secondes.

Les adénomes demeurent rarement simples; ils peuvent évoluer soit vers la forme productive à polystratification, soit vers la forme productive végétante, dendritique, soit vers la forme organoïde, ramifiée, dite papillaire. En outre de ces phénomènes d'ordre hyperplasique, les adénomes peuvent présenter

accidentellement, de façon concomitante parfois, des phénomènes de métaplasie de type sécrétoire, galactophore, idrosadénoïde, épidermoïde, myo-épithélial.

La forme de passage entre les tumeurs épithéliales bénignes et les tumeurs épithéliales malignes est l'adéno-épithéliome, qui est une tumeur maligne. L'adénome y revêt de préférence la forme végétante, l'épithélioma peut être typique ou atypique dans ses différentes formes, ou typique et atypique à la fois.

Les épithéliomas typiques se divisent en sous-groupes :

1° L'épithélioma glanduliforme, ainsi appelé parce qu'il rappelle plus ou moins bien l'image de la glande; les cellules sont ou bien du type glandulaire ou ont subi un début de métaplasie;

2° L'épithélioma dendritique, caractérisé par ses végétations intra ou extracanaliculaires : le mode de groupement des cellules rappelle encore le type glandulaire. Ces épithéliomas peuvent évoluer, suivant la classification de Delbet, vers deux formes particulières : la forme hémophilique et la forme nécrotique;

3° L'épithélioma à cellules dissociées, n'ayant plus la disposition de la glande normale et dont les éléments ont une morphologie très variable.

Les épithéliomas métatypiques sont formés d'éléments présentant une systématisation analogue à l'une ou l'autre des formes que nous venons de décrire, mais ayant des caractères morphologiques tout à fait différents de ceux que l'on trouve dans la glande normale.

Du point de vue physiologique, ces deux genres d'épithéliomas typiques et métatypiques sont susceptibles de présenter deux caractères communs : ils peuvent sécréter soit une substance albumineuse, soit une substance muqueuse; dans certains épithéliomas, ce caractère est prédominant et de polarité inversée; ce sont les « épithéliomas endocriniens muqueux », d'aspect très particulier; deuxième caractère : ils peuvent être hémophiles, ainsi que les épithéliomas suivants.

Les épithéliomas atypiques, hormis le caractère franc, assez constant, encéphaloïde ou squirrheux de leur stroma, n'ont d'autre définition que le polymorphisme, la monstruosité dans la forme et le volume de leurs éléments et le désordre le plus complet et dans la disposition de ces éléments au milieu du stroma.

Les tumeurs malignes du tissu conjonctif, soit qu'elles procèdent des fibro-adénomes, soit qu'elles déterminent du côté de l'élément épithélial une hyperplasie irritative, se présentent toujours sous les formes mixtes : adéno-sarcome ou épithélio-sarcome. Ce sarcome peut présenter le type fuso ou globo-cellulaire ou être polymorphe; il peut dégénérer en myxosarcome.

Quant à la maladie de Paget du mamelon, elle est en discussion. Peut-être, comme le pensent le Professeur Sabrazès et nous, a-t-on désigné de ce nom des cas de nature différente :

1° Lésion eczématiforme sans cancérisation épidermique ni sous-épidermique, seulement dans la profondeur adénomateuse kystique, à tendance épithéliomateuse discrète, mais susceptible de dégénérer en épithélioma;

2° Epithélioma malpighien à début par un stade eczématiforme précancéreux, pouvant également, par irritation, susciter dans la profondeur une adénomateuse capable de dégénérer elle-même en épithélioma glandulaire;

3° Epithélioma ayant son point de départ au niveau de l'abouchement d'une glande sébacée dans un conduit galactophore, en plein mamelon, et se propageant par la suite vers la surface et vers la profondeur;

4° Cancer glandulaire épidermotrope.

VU : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

J. SABRAZES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 13 décembre.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE (1)

- ASCHOFF. — Pathologische Anatomie. Speiz. Teil, Iena, 1919.
- ASKANARY. — Die Zysten mamm. *Schw. M. W.*, 1925, n° 45.
- BACKER-GRONDAHL. — Svulster. Tumores. Laerebok i Kirurgi Madsen, Kjobenhavn, 1922.
- BAGG. — The role of functional activity in the production of mamary cancer. *The Americ. Naturalist*, 1926, Vol. 60.
- BALLIN et MOEHLIG. — The simultaneous occurrence of tumors in the thyreoid, uterus and breast. *J. A. M. Ass.*, 1922, vol. 79, n° 15.
- BARRIE. — Regressive changes in the breast. *Ann. of surg.*, 1916, vol. 64, p. 707.
- BARRIL. — Tumeurs du sein chez l'homme. Thèse de Bordeaux, 1918-1919.
- BARTLETT. — The treatment of blue doomed cysts. *J. A. M. Ass.*, 1924, n° 3, p. 343.
- BAUMGARTNER (Amédée). — Maladies de la mamelle, in *Nouveau Traité de chirurgie de Le Dentu et Delbet*, 1913.
- BENASSY. — Tumeurs bilatérales de la mamelle. Thèse Paris, 1912-1913.
- BERGERET et BOTHELLO. — Epithélio-sarcome. *Rev. de gyn. et d'obst.*, t. I. 1930, p. 139.

(1) La bibliographie des tumeurs du sein étant considérable, nous ne publions, hormis quelques exceptions, que les ouvrages ayant paru depuis ces dix dernières années; nous conseillons pour la compléter, quant aux ouvrages plus anciens, les références de l'ouvrage intitulé *les Tumeurs de sein*, de Cornil et Ranvier (1908), celles du *Traité de chirurgie de Duplay et Reclus* (1899), tome VI, à l'article « Mamelle », et celles du *Nouveau Traité de chirurgie de Le Dentu et Delbet* (1913) à l'article « les Maladies du sein », ainsi que la bibliographie des thèses qu'il nous arrivera de signaler.

- BLOODGOOD. — Cancer of the breast. *J. A. M. Ass.*, 1916, vol. 64.
- Benign lesions of female breast, for which operation is not indicated. *J. A. M. Ass.*, 1922, vol. 78, p. 859.
- Benign tumors of the breast. Encapsulated adenoma. *Ann. of. surg.*, 1924, vol. 79, p. 172.
- BORST. — Krebserzeugung durch lokale Reizung bei gleichzeitiger Cholesterinfütterung. *Z. f. Kr.*, 1924, Bd. 21.
- BROCO. — Maladie de Paget du mamelon. Précis-Atlas de pratique dermatologique, Paris, 1921 (Doin, éditeur).
- De la maladie de Paget du mamelon. *Journ. de méd.*, t. I, Paris, 1884. Analyses critiques : *Ann. de dermat.*, 1883-1884.
- BULL. — Sygdomme i mama. Laerebok i Kirurgi. Madsen. Kjøbenhavn, 1922.
- CHAUVIN. — *Ref. C. org. f. ch.*, 1923, Bd. 23, p. 251.
- CHAVANNAZ et NADAL. — Epithélio-sarcome. *Bull. Ass. franç. cancer*, 1923, n° 11, p. 144.
- CHEATLE. — Cyst and primary cancers in the cysts of the breast, *Brit. J. of. S.*, 1920, vol. 8, p. 149.
- Cancer of the breast. Treatment of proeural breast. *Brit. M. J.*, 1922, I. p. 869.
- Hyperplasia of the breast tissue. *Brit. M. J.*, 1924, p. 653.
- CIVATTE. — Un cas de la maladie de Paget à l'aisselle avec cancer (cancer nævo-carcinoïde de la maladie de Paget). *Bull. Ass. franç. cancer*, 1928.
- DARRIER. — Cancer des dyskératoses. *Bull. Ass. franç. cancer*, 1919.
- DAVIS. — Carcinoma of the breast with consideration of precancerous conditions. *J. A. M. Ass.*, 1922, vol. 78, p. 779.
- DELBET (P.). — Atlas du cancer, fascicule V. — Pronostic histol. du cancer. *Bull. Ass. franç. cancer*, t. XXIX, oct. 1930.
- DELBET et MENDARO. — Tumeurs du sein, Masson, édit., 1927.
- Epithéliomas sécrétants mammaires. *Presse méd.*, n° 34, 29 avril 1925.
- DELBET et PASCANO. — Adénomes du sein et mammites chroniques. *Bull. Ass. franç. cancer*, t. VIII, n° 1, p. 2, janv. 1919.

- DICKINSON. — The breast physiol. and pathol. considered with relation to bleeding from the nipple. *Am. J. of Obst. and Gyn.*, 1922, p. 34.
- DIECKMANN. — Über die Histologie der Brustdrüse bei gestörten und ungestörtem Menstruationsterlauf. V. A., Bd. 263, p. 324, 1926.
- DOUBROW (Serge). — Contribution cystologique à l'étude des stades initiaux des tumeurs du sein. Thèse de Lyon, 1924.
- EIKEN. — Om diagnosti og Behandling of mammavulster. *Jydske med. Selskabs Forhandl. Hosp. Tidende*, 1926, n° 4, 5.
- ERDHEIM. — Blutende Mamma. *Med. Klinik*, 1925, p. 225.
- ERDMANN. — A clinical consideration of tumors of the breast. *Am. J. of Obst. and Gyn.*, 1923, vol. 5.
- FARLAND. — Residual lactation acini in the female breast. Their relations to chronic cystic mastitis and malignant diseases. *Arch. of Surg.*, 1922, vol. 5, p. 1.
- FOURNIER. — Contribution à l'étude des tumeurs mixtes du sein. Thèse de Montpellier, 1920-1924.
- GOORMAGHTIGH (N.) et AMERLINCK (A.). — Réalisation expérimentale de la maladie de Reclus de la mamelle chez la souris. Travail présenté par M. Oberling, *Bull. Ass. franç. cancer*, t. XIX, n° 7, juillet 1930.
- KUDJI (Von). — Zur pathologie der menschlichen Brustdrüse mit besonder Berücksichtigung des stromas. Verlag Von Alfred Kernen. Stuttgart, 1924.
- LAZZARINI. — *Ref. C. org. f. ch.*, 1927, p. 691.
- LENTHEAL CHEATLE (G.). — Kystes et cancers primitifs des kystes du sein. *The brit. Journ. of Surg.* (Bristol), vol. VIII, n° 30, oct. 1920.
- LEORAT. — Contribution à l'étude des tumeurs du sein à tissus multiples. Thèse de Lyon, 1920-1924.
- LEWIN. — Die Atiologie der bosartigen Geschwülste, Berlin, 1928.
- MASSIA, COSTE, ROUSSET. — Cas de maladie de Paget du mamelon au début. *Bull. Soc. franç. dermat.* Avr. 1930, n° 4.
- Maladie de Paget avec tumeur des conduits galactophores. *Bull. Soc. franç. de dermat.*, janv. 1930, n° 1.

- Néo du sein avec exulcération mamellaire à type histologique, maladie de Paget. *Bull. Soc. franç. de derm.*, n° 24.
- Présence de cellules dyskératosiques abondantes dans les mamelons féminins normaux. *C.-R. Soc. biol.*, t. CIII, 1930.
- Structure du mamelon chez la femme. *Bull. d'histol.*, avril 1930.
- Discussion de la théorie : cancer maladie épidermotrope, maladie de Paget. *Bull. Ass. franç. cancer*, t. XIX, mai 1930.
- Théories sur la pathogénie de la maladie de Paget. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 mai 1930.
- MC CARTY. — The cytologic diagnosis of neoplasms. *J. A. M. Ass.*, 1923, vol. 81, p. 519.
- Discussion. *J. A. M. Ass.*, 1924, vol. 83, p. 347.
- MANAI. — *Ref. C. org. f. Ch.*, 1927, p. 690.
- MASSON (M. P.). — Diagnostics de laboratoire. Tumeurs, t. XXVII, 1923.
- MILLER et LEWIS. — The significance of a serohemorrhagic discharge from the nipple. *J. A. M. Ass.*, 1923, vol. 81, p. 1651.
- MÜLLER. — Om blodning fra papilla mammae. *Jydske med. selskabs Forh. Hosp. tidende*, 1926, n° 5.
- NITTER. — Hyperplasia mammae. *N. M. f. L.*, 1922, p. 673.
- ODERMATT. — Krebs und Schwangerschaft mit besonderer Berücksichtigung der Mammakarcinome. *Schweiz m. W.*, 1924, p. 385.
- PAGET (J.). — On disease of the mamary areola preceding cancer of the mamary gland. *St. Bartholomew's Hospital reports*, 1874.
- PAVIE (P.) et MOULONGUET. — Lésions du sein in Les Diagnostics anatomo-pathologiques de P. Lecène, déc. 1930.
- PAVIE (P.). — Les adénomes purs. *Ann. anat. path.*, n° 4, avril 1930. Analysé par M. le Prof. J. Sabrazès, *Gaz. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 24, 25 mai 1930.
- PAUTRIER (M.) et LÉVY (G.). — Maladie de Paget du mamelon. *Bull. Soc. de derm.*, 1924-25-26 et *Presse méd.*, 13 août 1927 et 24 août 1927.

- PELLER. — Mamma und generative Tätigkeit. *Z. f. Kr.*, 1927, Bd. 21.
- PEYSON. — *Ref. C. org. f. Ch.*, 1927, Bd. 40, p. 719.
- PÉROU, CORSU et SURMONT. — Pathologie comparée des tumeurs de la mamelle. *Bull. Ass. franç. cancer*, 1925.
- PRIMROSE. — Tumors in the breast. Innocent and malignant. *Ann. of. S.*, 1823, vol. 77, p. 668.
- ROSENBURG. — Über menstruellen Mammateränderungen. *C. f. G.*, 1923, n° 2.
- ROUHIER et DELARUE. — Epithélio-sarcome. *Ann. anat. path.*, 1928, n° 3, p. 342.
- ROUSSY. — Le cancer, in *Nouveau traité de médecine*, sous la direction de G.-H. Roger, F. Widal, P.-J. Teissier, févr. 1929, fasc. V, t. II.
- SABRAZÈS. — Cours inédit de la Faculté de médecine de Bordeaux, 1929-30.
- SCHAUDIG. — Über totale Fibroadenomatose der Mamma. *C. f. Ch.* 1924, p. 2106.
- SEBENING. — Zur pathologie der Brustdrüse. *C. f. Ch.*, 1925, p. 2072.
- SEEDORFF. — Production expérimentale du cancer mammaire chez le lapin. *C. R. Soc. biol.*, 1922, p. 466.
- SEMB (Carl). — Fibro-adenomatosis cystica mammae. *Acta chirurgica Scandinavica*, vol. LXIV, suppl. X, 1928. Analysé par M. le Prof. J. Sabrazès, *Gaz. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 6, 9 févr. 1930, et n° 9, 2 mars 1930.
- SILVERSTRINI. — *Ref. C. org. f. Ch.*, 1927, p. 690.
- SIMARD. — Maladie de Paget du mamelon, cancer épidermotrope. Analyse de M. le Prof. J. Sabrazès, *Gaz. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 17, 3 avril 1930.
- SHULTZ (Max.). — Les épithéliomas. *Virchow's Arch.*, t. XXX.
- SOMMER. — Mastitis chronica cystica. *Klin. W.*, 1922, p. 196.
- STEINDHAL. — Die diagnose des Brustkrebsse. *Münchn. m. W.*, 1929, n° 28.
- TEDENAT. — Mastite microscystique diffuse. *Presse méd.*, 1926.
- THOMSEN. — *J. A. M. Ass.*, 1922, vol. 79, p. 1958.
- VAUVERTS. — Cancer à deux seins. *Presse méd.*, 1926.

- VILLÉON. — Gynécomastie et tumeur maligne du sein chez l'homme. *Presse méd.*, 1926.
- WEBER. — A note on the causation of gynaecomastia (mammary feminism). *Lancet*, 1926, vol. 22, p. 1034.
- WEISHAUP. — Über die blutende Mamma. *C. f. G.*, 1918, p. 248.
- WICHMANN (L.). — Maladie de la peau dite maladie de Paget. Thèse de Paris, 1830.
- Anatomie pathologique et nature de la maladie de Paget du mamelon. *Arch. méd. expér. et anat.-path.*, 1930.
- WOGLOM. — Experimental tas cancer. *Arch. of path. and lab. med.*, 1926, vol. 2.
- WREDE. — Blutende Brustdrüse. *Med. Klin.*, 1920, p. 323.
- YAMAGIURE. — Über die Künstliche Erzeugung von Teerkarcinom und Sarcom. *V. A.*, 1921, Bd. 233.

